

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Prof. Dr. med. Alois Fürst
Chirurgie*

*RETROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIE ZUM VERGLEICH VON
RADIKALEN OPERATIONEN VS. LOKALEN EXZISIONEN
BEIM REKTUMFRÜHKARZINOM T1N0M0*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christoph Puchner

2014

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Prof. Dr. med. Alois Fürst
Chirurgie*

*RETROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIE ZUM VERGLEICH VON
RADIKALEN OPERATIONEN VS. LOKALEN EXZISIONEN
BEIM REKTUMFRÜHKARZINOM T1N0M0*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christoph Puchner

2014

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: *Prof. Dr. med. Alois Fürst*

2. Berichterstatter: *PD. Dr. med. Monika Klinkhammer-Schalke*

Tag der mündlichen Prüfung: *3.12.2014*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	17
1.1	Definitionen zum kolorektalen Karzinom	17
1.2	Epidemiologie kolorektaler Karzinome	17
1.2.1	<i>Inzidenzrate</i>	17
1.2.2	<i>Mortalitätsrate</i>	18
1.2.3	<i>Inzidenzrate in Bayern</i>	19
1.3	Pathogenese kolorektaler Karzinome	20
1.3.1	<i>Allgemeines</i>	20
1.3.2	<i>Adenom-Karzinom-Sequenz</i>	20
1.3.3	<i>Mikrosatelliteninstabilität (MSI)</i>	21
1.3.4	<i>CpG-Methylator Pathway (CIMP)</i>	22
1.3.5	<i>Proximale und distale kolorektale Karzinome</i>	22
1.3.6	<i>Morphologie kolorektaler Adenome und Karzinome</i>	23
1.3.7	<i>Morphologie und Prognose</i>	23
1.4	Prognosebestimmende Faktoren	24
1.5	Rektumkarzinome und extrakolische Tumorerkrankungen	25
1.6	Tumorklassifizierung	25
1.6.1	<i>TNM-System</i>	25
1.6.2	<i>UICC-Einteilung</i>	28
1.6.3	<i>Stadienabhängige Prognose</i>	29
1.6.4	<i>Fernmetastasen</i>	29
1.6.5	<i>Lymphknotenmetastasierung</i>	29
1.6.5.1	<i>Risikofaktoren für eine Lymphknotenmetastasierung</i>	30
1.6.5.2	<i>Lymphknotenmetastasierung bei Kolon- und Rektumkarzinomen</i>	30
1.6.6	<i>Lymphabflusswege des Rektums</i>	31
1.6.7	<i>Tumorknötchen ("Tumor deposits") im perirektalen Fettgewebe</i>	31
1.7	Therapie des Rektumkarzinoms	32
1.7.1	<i>Lokale Exzisionsverfahren</i>	32
1.7.1.1	<i>Polypektomie</i>	33
1.7.1.2	<i>Transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM)</i>	33
1.7.1.3	<i>Transanale Exzision</i>	33
1.7.1.4	<i>Vergleich transanale Exzision und TEM</i>	33

1.7.2	<i>Radikalchirurgische Therapie rektaler Karzinome</i>	34
1.7.2.1	<i>Chirurgische Therapie bei Tumoren des oberen Rektumdrittels</i>	35
1.7.2.2	<i>Chirurgische Therapie bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels</i>	36
1.7.2.3	<i>Chirurgische Therapie bei Tumoren des unteren Rektumdrittels</i>	36
1.7.3	<i>Komplikationen</i>	37
1.7.3.1	<i>Komplikationen radikaler Operationen</i>	37
1.7.3.2	<i>Lebensqualität nach radikaler operativer Therapie</i>	37
1.7.3.3	<i>Komplikationen lokaler Exzisionen</i>	38
1.8	<i>Lokale Exzision und radikale Operation beim T1-Rektumkarzinom</i>	38
1.8.1	<i>Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei T1-Rektumkarzinom</i>	38
1.8.2	<i>Submukosainvasionstiefe und Lymphknotenmetastasen</i>	39
1.8.3	<i>Klassifizierung in Hoch- und Niedrigrisiko-Tumore</i>	40
1.8.4	<i>Therapie bei Hoch- und Niedrigrisikokonstellation</i>	41
1.9	<i>Ergebnisse der lokalen und radikalen Therapie des T1-Rektumkarzinoms</i>	42
1.9.1	<i>Lokoregionäre Rezidive bei lokaler und radikaler Therapie</i>	42
1.9.2	<i>Tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben</i>	42
1.10	<i>Fragestellung</i>	44
2	Material und Methoden	45
2.1	<i>Tumorzentrum Regensburg</i>	45
2.2	<i>Patientenkollektiv mit Diagnose eines kolorektalen Karzinoms</i>	46
2.3	<i>Ein- und Ausschlusspatienten beim T1-Rektumkarzinom</i>	47
2.3.1	<i>Ausschlusspatienten</i>	47
2.3.2	<i>Einschlusspatienten</i>	47
2.3.3	<i>Subgruppenanalyse zu extrakolischen Begleittumorerkrankungen</i>	48
2.4	<i>Statistische Analysen</i>	48
2.4.1	<i>Stetige Variablen</i>	48
2.4.2	<i>Kategoriale Daten</i>	48
2.4.3	<i>Lineare logistische Regressionsanalysen</i>	49
2.4.4	<i>Überlebenszeitanalysen</i>	49
2.4.5	<i>Signifikanzniveau</i>	49
2.4.6	<i>Statistik-Software</i>	49

3	Ergebnisse	50
3.1	Patientenkollektiv mit Kolon- und Rektumkarzinomen	50
3.1.1	<i>Altersverteilung</i>	52
3.1.2	<i>Geschlechtsverteilung</i>	52
3.1.3	<i>Fallzahlen von Rektumkarzinomen nach der Tumorgroße T</i>	53
3.1.4	<i>Regionäre Lymphknotenmetastasen und Tumorgroße</i>	53
3.1.5	<i>Fernmetastasen und Tumorgroße</i>	54
3.2	Patienten mit T1-Rektumkarzinom	55
3.2.1	<i>Ein- und Ausschlusspatienten</i>	55
3.2.1.1	<i>Regionäre Lymphknoten- und Fernmetastasen</i>	56
3.2.1.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	56
3.2.1.3	<i>Altersvergleich von Ein- und Ausschlusspatienten</i>	57
3.2.1.4	<i>Vergleich von Ein- und Ausschlusspatienten</i>	58
3.2.1.5	<i>Synchrone und anamnestiche kolorektale Karzinome der Ausschlusspatienten</i>	59
3.3	Einschlusspatienten	61
3.3.1	<i>Geschlecht</i>	61
3.3.2	<i>Lokalisation innerhalb des Rektums</i>	61
3.3.3	<i>Grading</i>	62
3.3.4	<i>Lymphgefäßinvasion</i>	63
3.3.5	<i>Venengefäßinvasion</i>	64
3.3.6	<i>Extrakolische Tumorerkrankungen</i>	65
3.3.6.1	<i>Zusätzliche Tumorerkrankungen vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms</i>	65
3.3.6.2	<i>Synchrone Tumorerkrankungen bei Diagnosestellung des Rektumkarzinoms</i>	67
3.3.6.3	<i>Metachrone Tumorerkrankungen nach Diagnosestellung des Rektumkarzinoms</i>	69
3.4	Therapie des T1-Rektumkarzinoms	71
3.4.1	<i>Häufigkeit radikaler Operationen und lokaler Exzisionen</i>	71
3.4.2	<i>Radikale Operation</i>	71
3.4.3	<i>Lokale Exzision</i>	72
3.4.4	<i>Jährliche Verteilung der operativen Eingriffe</i>	73
3.4.5	<i>Therapie versus Patienten- und Tumoreigenschaften</i>	75

3.4.5.1	<i>Therapie und Geschlecht</i>	75
3.4.5.2	<i>Therapie und Lokalisation</i>	75
3.4.5.3	<i>Therapie und Grading</i>	76
3.4.5.4	<i>Therapie und Lymphgefäßinvasion</i>	77
3.4.5.5	<i>Therapie und Venengefäßinvasion</i>	78
3.4.5.6	<i>Therapie und Patientenalter</i>	79
3.4.5.7	<i>Chi²-Test auf Unabhängigkeit der Therapie von Patienten- und Tumoreigenschaften</i>	80
3.4.5.8	<i>Logistische Regression zur radikalen Operation versus lokale Exzision</i>	80
3.5	<i>Kaplan-Meier-Schätzungen zum Gesamtüberleben</i>	84
3.5.1	<i>Definition Gesamtüberleben</i>	84
3.5.2	<i>Mediane Beobachtungszeit</i>	84
3.5.3	<i>Ergebnisse des Log Rank-Tests zum Gesamtüberleben</i>	84
3.6	<i>Lokoregionäre- und Fernmetastasenrezidive</i>	86
3.6.1	<i>Definition lokoregionäres und Fernmetastasenrezidiv</i>	86
3.6.2	<i>Lokoregionäre- und Fernmetastasenrezidive</i>	86
3.6.2.1	<i>Kaplan-Meier Schätzer für Gesamtrezidivraten</i>	87
3.6.3	<i>Fallverteilung von lokoregionären- und Fernmetastasenrezidiven</i>	87
3.6.4	<i>Patienten mit lokoregionärem Rezidiv</i>	88
3.6.4.1	<i>Kaplan-Meier Schätzer für lokoregionäre Rezidivraten</i>	88
3.6.4.2	<i>Tumoreigenschaften der lokoregionären Rezidive</i>	89
3.6.4.3	<i>Alter und Geschlecht der Patienten mit lokoregionären Rezidiv</i>	89
3.6.5	<i>Patienten mit Fernmetastasenrezidiv</i>	90
3.6.5.1	<i>Kaplan-Meier Schätzer für Fernmetastasenrezidivraten</i>	90
3.6.5.2	<i>Alter und Geschlecht der Patienten mit Fernmetastasenrezidiv</i>	91
3.6.5.3	<i>Therapie der Fernmetastasenrezidive</i>	91
3.6.6	<i>Patienten mit lokoregionären und Fernmetastasenrezidiv</i>	92
3.6.6.1	<i>Tumoreigenschaften der lokoregionären Rezidive</i>	92
3.6.6.2	<i>Therapie der lokoregionären Rezidive</i>	92
3.6.6.3	<i>Eigenschaften der Fernmetastasenrezidive</i>	92
3.6.6.4	<i>Therapie der Fernmetastasenrezidive</i>	93
3.6.7	<i>Rezidive bei Ein- und Ausschlusspatienten</i>	95
3.6.8	<i>Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von Operationsmodalitäten,</i>	95

	<i>Patienten und Tumoreigenschaften</i>	
3.6.8.1	<i>Primärtherapie</i>	95
3.6.8.2	<i>Alter</i>	96
3.6.8.3	<i>Geschlecht</i>	97
3.6.8.4	<i>Lokalisation des Primärtumors</i>	97
3.6.8.5	<i>Grading des Primärtumors</i>	98
3.6.8.6	<i>Lymphgefäßinvasion</i>	99
3.6.8.7	<i>Venengefäßinvasion</i>	99
3.6.8.8	<i>Chi²-Test auf Unabhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von</i> <i>Patienten- und Tumoreigenschaften</i>	101
3.6.9	<i>Operationsmodalität und Rezidive</i>	101
3.7	<i>Rezidivfreie Überlebenszeit und Therapie</i>	103
3.7.1	<i>Definition rezidivfreie Überlebenszeit</i>	103
3.7.2	<i>Ergebnisse des Log Rank-Tests zur rezidivfreien Überlebenszeit</i>	103
3.8	<i>Rezidivfreie Zeit und Therapie</i>	105
3.8.1	<i>Definition rezidivfreie Zeit</i>	105
3.8.2	<i>Ergebnisse des Log Rank-Tests zur rezidivfreien Zeit</i>	105
3.9	<i>Tabellarische Zusammenfassung der Kaplan-Meier-Schätzer</i>	106
3.10	<i>Multivariate Cox-Regressionen für Gesamtüberleben und</i> <i>rezidivfreier Überlebenszeit</i>	108
3.10.1	<i>Gesamtüberleben</i>	108
3.10.2	<i>Multivariate Cox-Regression zur rezidivfreien Überlebenszeit</i>	111
3.10.3	<i>Multivariate Cox-Regression für die rezidivfreie Zeit</i>	114
3.11	<i>Gesamtüberleben und rezidivfreie Überlebenszeit unter</i> <i>Berücksichtigung synchroner und anamnestischer extrakolischer</i> <i>Tumorerkrankungen</i>	117
3.11.1	<i>Gesamtüberleben und extrakolische Tumorerkrankungen</i>	117
3.11.1.1	<i>Gesamtüberleben von Patienten ohne extrakolischer</i> <i>Tumorerkrankung</i>	117
3.11.1.2	<i>Gesamtüberleben von Patienten mit extrakolischer</i> <i>Tumorerkrankung</i>	118
3.11.2	<i>Rezidivfreie Überlebenszeit und extrakolischer Tumorerkrankung</i>	118
3.11.2.1	<i>Rezidivfreie Überlebenszeit von Patienten ohne extrakolische</i> <i>Tumorerkrankungen</i>	118

3.11.2.2	<i>Rezidivfreie Überlebenszeit bei Patienten mit extrakolischer Tumorerkrankung</i>	119
4	Diskussion	120
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	120
4.1.1	<i>Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie</i>	120
4.1.2	<i>Logistische Regression zu Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie</i>	121
4.1.3	<i>Patienten-, Tumoreigenschaften und Rezidive</i>	121
4.1.4	<i>Gesamtüberleben und rezidivfreie Überlebenszeit</i>	122
4.1.4.1	<i>Multivariate Cox-Regressionsanalyse zu Patienten-, Tumoreigenschaften und Gesamtüberleben</i>	124
4.1.4.2	<i>Multivariate Cox-Regressionsanalyse zu Patienten-, Tumoreigenschaften und rezidivfreier Überlebenszeit</i>	124
4.2	Vergleich deskriptiver Daten	125
4.2.1	<i>Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie</i>	125
4.2.2	<i>Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen bei Erstdiagnose von T1-Tumoren</i>	127
4.3	Überlebenszeitanalysen und Rezidive	128
4.3.1	<i>Gesamtüberleben</i>	128
4.3.2	<i>Rezidivrate</i>	130
4.3.3	<i>Rezidivfreie Zeit</i>	130
4.3.4	<i>Rezidivrate und Therapie</i>	131
4.3.5	<i>Patienten- und Tumoreigenschaften versus Rezidivhäufigkeit</i>	133
4.4	Rezidivfreie Überlebenszeit und rezidivfreie Zeit	136
4.4.1	<i>Rezidivfreie Überlebenszeit</i>	136
4.5	<i>Extrakolische Tumorerkrankungen</i>	137
4.5.1	<i>Gesamtüberleben, rezidivfreie Überlebenszeit und extrakolische Tumorerkrankungen</i>	137
4.6	Ergebniszusammenfassung	138
4.7	Limitationen der vorliegenden Studie	139
5	Zusammenfassung	140
6	Ausblick	140
7	Literaturverzeichnis	142

8	Anhang	148
8.1	Erklärung	148
8.2	Danksagung	149

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Jahresbericht 2010 des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayerns
Abbildung 2	Makroskopische Einteilung kolorektaler Adenome und Karzinome nach Kudo S. (Tytherleigh M.G. et al, 2008)
Abbildung 3	Ein- und Ausschlusspatienten
Abbildung 4	Verteilung von Kolon- und Rektumkarzinomen im Diagnosezeitraum von 1998 bis 2008
Abbildung 5	Altersmittelwert mit Standardabweichung bei Patienten mit Kolon-, Rektum- und kolorektalen Karzinomen
Abbildung 6	Geschlechtsverteilung bei Kolon- und Rektumkarzinomen
Abbildung 7	Anteil der Tumorgößen T1-T4
Abbildung 8	Abhängigkeit des Auftretens von regionären Lymphknotenmetastasen von der Tumorgöße T
Abbildung 9	Häufigkeit von Fernmetastasen und Tumorgöße
Abbildung 10	Altersmittelwert mit Standardabweichung der Ein- und Ausschlusspatienten
Abbildung 11	Patientenanteil mit mindestens einer weiteren kolorektalen Tumorerkrankung beim T1-Rektumkarzinom
Abbildung 12	Geschlechtsverteilung der Einschlusspatienten
Abbildung 13	Tumorlokalisation innerhalb des Rektums bei allen Patienten (links) und Patienten mit Lokalisationsangabe (rechts)
Abbildung 14	Grading bei allen Patienten (links) und ausschließlich Patienten mit Angabe (rechts)
Abbildung 15	Lymphgefäßstatus bei allen Patienten (links) und ausschließlich Patienten mit Angabe (rechts)
Abbildung 16	Venengefäßstatus bei allen Patienten (links) und ausschließlich Patienten mit Angabe (rechts)
Abbildung 17	Patientenanteil mit zusätzlichen extrakolischen Tumorerkrankungen

- Abbildung 18 Patientenanteil mit einer extrakolischen Tumorerkrankung vor
Diagnosestellung des Rektumkarzinoms
- Abbildung 19 Patientenanteil mit synchroner extrakolischer Tumorerkrankung
- Abbildung 20 Patientenanteil mit metachroner extrakolischer Tumorerkrankung
- Abbildung 21 Therapie beim T1-Rektumkarzinom
- Abbildung 22 Radikale Eingriffe beim T1-Rektumkarzinom
- Abbildung 23 Lokale Exzisionsverfahren beim T1-Rektumkarzinom
- Abbildung 24 Verteilung von lokaler Exzision und radikaler Operation im Auswertzeitraum
von 1998 bis 2008
- Abbildung 25 Therapie und Geschlecht
- Abbildung 26 Therapie und Tumorlokalisation (ausschließlich Fälle mit Angabe)
- Abbildung 27 Therapie und Tumorlokalisation (Fälle mit fehlenden Angaben eingeschlossen)
- Abbildung 28 Therapie und Tumorgrading (ausschließlich Fälle mit Angabe)
- Abbildung 29 Therapie und Tumorgrading (Fälle mit fehlenden Angaben eingeschlossen)
- Abbildung 30 Therapie und Lymphgefäßinvasion (ausschließlich Fälle mit Angaben)
- Abbildung 31 Therapie und Lymphgefäßinvasion (Fälle mit fehlenden Angaben
eingeschlossen)
- Abbildung 32 Therapie und Venengefäßinvasion (ausschließlich Fälle mit Angaben)
- Abbildung 33 Therapie und Venengefäßinvasion (Fälle mit fehlenden Angaben
eingeschlossen)
- Abbildung 34 Altersmittelwert mit Standardabweichung der lokal exzidierten und radikal
operierten Patienten
- Abbildung 35 Odds Ratio von radikaler Operation versus lokaler Exzision
- Abbildung 36 Log-Rank Test zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie
- Abbildung 37 Anteil aller lokoregionären Rezidive und Fernrezidive
- Abbildung 38 Lokoregionäre Rezidivrate in Abhängigkeit von der Therapie
- Abbildung 39 Fernmetastasenrezidivrate in Abhängigkeit von der Therapie
- Abbildung 40 Therapie und Anteil der Rezidivpatienten
- Abbildung 41 Durchschnittsalter mit Standardabweichung von Patienten mit und ohne
Rezidiv
- Abbildung 42 Anteil von Männer und Frauen mit Rezidiv
- Abbildung 43 Tumorlokalisation innerhalb des Rektums und Rezidivhäufigkeit
- Abbildung 44 Tumorgrading und Rezidivhäufigkeit
- Abbildung 45 Lymphgefäßinvasion und Rezidivhäufigkeit

Abbildung 46 Venengefäßinvasion und Rezidivhäufigkeit

Abbildung 47 Operationsmodalität und Rezidive

Abbildung 48 Log Rank-Test für die rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie

Abbildung 49 Rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit von der Therapie

Abbildung 50 Multivariate Cox-Regression zum Gesamtüberleben gegenüber Patienten- und Tumoreigenschaften

Abbildung 51 Multivariate Cox-Regression zur rezidivfreien Überlebenszeit gegenüber Patienten- und Tumoreigenschaften

Abbildung 52 Multivariate Cox-Regression zur rezidivfreien Zeit gegenüber Patienten- und Tumoreigenschaften

Abbildung 53 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie bei Patienten ohne extrakolische Tumorerkrankungen

Abbildung 54 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie bei Patienten mit extrakolischen Tumorerkrankungen

Abbildung 55 Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie bei Patienten ohne extrakolische Tumorerkrankungen

Abbildung 56 Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie bei Patienten mit extrakolischen Tumorerkrankungen

Abbildung 57 Gesamtüberleben bei lokaler Exzision und radikaler Operation

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 Altersstandardisierte Inzidenzraten kolorektaler Karzinome im Jahr 2008
pro 100.000 (Jemal A., 2011)
- Tabelle 2 Altersstandardisierte Mortalitätsraten kolorektaler Karzinome für beide
Geschlechter im Jahr 2008 pro 100.000 (Jemal A., 2011)
- Tabelle 3 UICC-Klassifikation kolorektaler Karzinome (Manual Gastrointestinale Tumore,
Tumorzentrum München, 2010)
- Tabelle 4 Lymphknotenmetastasen beim Rektum- und Kolonkarzinom (Wang H. et al,
2010)
- Tabelle 5 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen beim T1-Rektumkarzinom
- Tabelle 6 Lokale Rezidive in Abhängigkeit von der Therapie
- Tabelle 7 Gesamtüberleben, tumorspezifisches (TSÜ) und rezidivfreies Überleben (RFÜ) in
Abhängigkeit von der Therapie
- Tabelle 8 Abhängigkeit von regionären Lymphknotenmetastasen von der Tumorgroße T
- Tabelle 9 Häufigkeit von Fernmetastasen und Tumorgroße
- Tabelle 10 Regionäre Lymphknotenmetastasen beim T1-Rektumkarzinom
- Tabelle 11 Fernmetastasen beim T1-Rektumkarzinom
- Tabelle 12 Klassiertes Diagnosealter von Ein- und Ausschlusspatienten
- Tabelle 13 Univariater Vergleich von Ein- und Ausschlusspatienten
- Tabelle 14 Verteilung Tumorgrading
- Tabelle 15 Verteilung der Lymphgefäßinvasion
- Tabelle 16 Verteilung der Venengefäßinvasion
- Tabelle 17 Extrakolische Tumorerkrankungen vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms
- Tabelle 18 Extrakolische Tumorerkrankungen bei Diagnosestellung des Rektumkarzinoms
- Tabelle 19 Extrakolische Tumorerkrankungen nach Diagnosestellung des Rektumkarzinoms
- Tabelle 20 Radikale Eingriffe beim T1-Rektumkarzinom
- Tabelle 21 Lokale Exzisionsverfahren beim T1-Rektumkarzinom
- Tabelle 22 Verteilung von lokaler Exzision und radikaler Operation im Auswertzeitraum von
1998 bis 2008
- Tabelle 23 Aufteilung der radikalen operativen Eingriffsarten im Auswertzeitraum
- Tabelle 24 Chi²-Test zur Therapie, Patienten- und Tumoreigenschaften

- Tabelle 25 Odds Ratio radikaler Operationen gegenüber lokalen Exzisionen
- Tabelle 26 Log-Rank Test zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie
- Tabelle 27 Lokoregionäre- und Fernrezidive zwischen 1998 und 2008
- Tabelle 28 Gesamtrezidivraten nach dem Kaplan-Meier Schätzer
- Tabelle 29 Rezidivarten
- Tabelle 30 Lokoregionäre Rezidivraten nach dem Kaplan-Meier Schätzer
- Tabelle 31 Fernmetastasenrezidivraten nach dem Kaplan-Meier Schätzer
- Tabelle 32 Rezidivpatienten innerhalb des Auswertzeitraumes von 1998 bis 2008
- Tabelle 33 Verteilung der Rezidive bei Ein- und Ausschlusspatienten beim T1-Rektumkarzinom
- Tabelle 34 Patientenalter und Rezidive
- Tabelle 35 χ^2 -Test auf Unabhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von Patienten- und Tumoreigenschaften
- Tabelle 36 Operationsmodalität und Auftreten von Rezidiven
- Tabelle 37 Log Rank-Test für die rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie
- Tabelle 38 Ergebnisse für Gesamtüberleben, rezidivfreie Überlebenszeit, rezidivfreie Zeit, Rezidivrate und rezidivfreie Rate
- Tabelle 39 Lokoregionäre und Fernmetastasenrezidivrate mit Kaplan-Meier Schätzer in Abhängigkeit von der Therapie
- Tabelle 40 Multivariate Analyse bezüglich Gesamtüberleben, Patienten- und Tumoreigenschaften
- Tabelle 41 Multivariate Analyse zur rezidivfreien Überlebenszeit, Patienten- und Tumoreigenschaften
- Tabelle 42 Multivariate Analyse zur rezidivfreien Zeit, Patienten- und Tumoreigenschaften
- Tabelle 43 Univariate Analyse zu Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie
- Tabelle 44 Patienten-, Tumoreigenschaften und Rezidive
- Tabelle 45 Ergebniszusammenfassung der vorliegenden Arbeit
- Tabelle 46 Vergleich von lokoregionären- und Fernrezidiven, Gesamtüberleben und der rezidivfreien Überlebenszeit der vorliegenden Studie mit anderen Arbeiten

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
APC	Adenomatous Polyposis Coli
CpG	Cytosin-Phosphatidyl-Guanin
CIMP	CpG-Island-Methylator-Phänotyp
CRM	Circumferential Resection Margin
DNS	Desoxyribonekleinsäure
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
HNPCC	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
K-ras	Kirsten Rat Sarcoma
LE	Lokale Exzision
M.E.R.C.U.R.Y.	Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence
MMR	Mismatch-Repair-System
MSH	MutL-Humalog
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Stabile Mikrosatelliten
PMS	Post Meiotic Segregation increased Protein
RR	Radikale Resektion
SMAD	Similar to Mother Against Decapentaplegic
TAE	Transanale Exzision
TEM	Transanale Endoskopische Mikrochirurgie
TME	Totale Mesorektale Exzision
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Definitionen zum kolorektalen Karzinom

Etwa 55% der kolorektalen Karzinome treten im Rektum auf. Das Rektum ist vom Kolon nicht durch eine genaue anatomische Grenze abgesetzt. Es erstreckt sich von der Anokutanlinie (ab ano) aus gemessen 16cm oralwärts und 12cm ab der Linea dentata. Das Rektum wird unterteilt in ein oberes Rektumdrittel 12-16 cm, mittleres Drittel 6-12cm und unteres Drittel 0-6cm ab ano. Für die Einteilung eines Tumors in die verschiedenen Rektumabschnitte ist die Höhe des unteren Tumorrandes gemessen mit einem starren Rektoskop ab ano entscheidend. Ein Tumor wird definitionsgemäß noch zum Rektumkarzinom gezählt wenn die Hauptmasse im Sigma und der Unterrand in das Rektum ragt (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

1.2 Epidemiologie kolorektaler Karzinome

1.2.1 Inzidenzrate

Das kolorektale Karzinom ist weltweit nach dem Bronchial- und Prostatakarzinom bei Männern die dritthäufigste und bei Frauen nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste Tumorerkrankung.

Die weltweite altersstandardisierte Inzidenzrate betrug 2008 für beide Geschlechter 17,3/100.000. Besonders hohe Inzidenzraten weisen die Industrieländer Australien, Neuseeland, Europa und Nordamerika auf. In einem internationalen Vergleich der Inzidenzzahlen nimmt Deutschland einen Spitzenplatz ein.

Sehr niedrige Raten werden in Entwicklungsländern wie Afrika, Süd- und Zentralasien registriert. Durch die Einführung von Vorsorgekoloskopien mit Erkennung und Entfernung präkanzeröser Läsionen geht die jährliche Neuerkrankungsrate in den USA signifikant zurück. Aufgrund des Einzugs eines typischen westlichen Lebensstils mit vermehrten Tabakkonsum, Bewegungsmangel, Übergewicht, gesteigerten Fleisch- und Alkoholkonsum ist aktuell ein deutlicher Anstieg besonders in den Regionen Spanien, Osteuropa und Südasien erkennbar (Jemal A. et al, 2011).

Tabelle 1 Altersstandardisierte Inzidenzraten kolorektaler Karzinome im Jahr 2008 pro 100.000
(Jemal A. et al, 2011)

	Männer	Frauen
Deutschland	45,2	27,3
Europa	37,4	23,9
USA	34,1	25,0
Afrika	6,9	5,0

Ausgehend von den Erkrankungsraten in den Jahren zwischen 2005 und 2007 besteht insgesamt ein geschlechtsunabhängiges Lebenszeitrisiko von 5,12% an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.

Das Erkrankungsrisiko steigt kontinuierlich ab dem vierten Lebensjahrzehnt an. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 68 Jahre bei Männern und 72 Jahre bei Frauen für alle kolorektale Karzinome und 65 beziehungsweise 67 Jahre für das rektale Karzinom (SEER Cancer Statistics Review, 2010).

1.2.2 Mortalitätsrate

Die altersstandardisierte Mortalitätsrate weltweit lag 2008 bei 9,7/100.000 (Jemal A. et al, 2011). Das mittlere Mortalitätsalter in den Jahren zwischen 2004 und 2008 betrug 75 Jahre. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren weltweit lag in den Jahren zwischen 2001 und 2007 bei 64,3% (SEER Cancer Statistics Review, 2010). Durch verbesserte Behandlungsoptionen und frühzeitiger Diagnostik, insbesondere in den westlichen Ländern, kam es in den letzten Jahren zu einem Rückgang der Mortalitätsrate (Jemal A. et al 2011). Den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer in Deutschland zufolge liegt die 5-Jahres-Überlebensrate derzeit zwischen 53 und 63% (Robert Koch Institut, Deutschland, 2010).

Tabelle 2 Altersstandardisierte Mortalitätsraten kolorektaler Karzinome für beide Geschlechter im Jahr 2008 pro 100.000, (Jemal A. et al, 2011)

	Männer und Frauen
Deutschland	12,4
Europa	13,3
USA	8,8
Afrika	4,7

1.2.3 Inzidenzrate in Bayern

In Bayern wurden an Neuerkrankungen im Jahr 2008 durch das Bayerische Krebsregister insgesamt bei 4934 Männern und 3605 Frauen, entsprechend einer europastandardisierten Inzidenzrate von 66,8 für Männer und 64,9/100.000 bei Frauen, gezählt. Die europastandardisierte Mortalitätsrate beträgt für das Jahr 2008 23,5 für Männer und 13,8/100.000 für Frauen.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für beide Geschlechter zusammen beträgt 69%, wobei zwischen Männer (69%) und Frauen (68%) keine relevanten Unterschiede bestehen.

Die regionalen Unterschiede in Bayern mit erhöhten Zahlen im Nordosten sind vermutlich in der Sozialstruktur mit einem vermehrten Aufkommen der Risikofaktoren begründet.

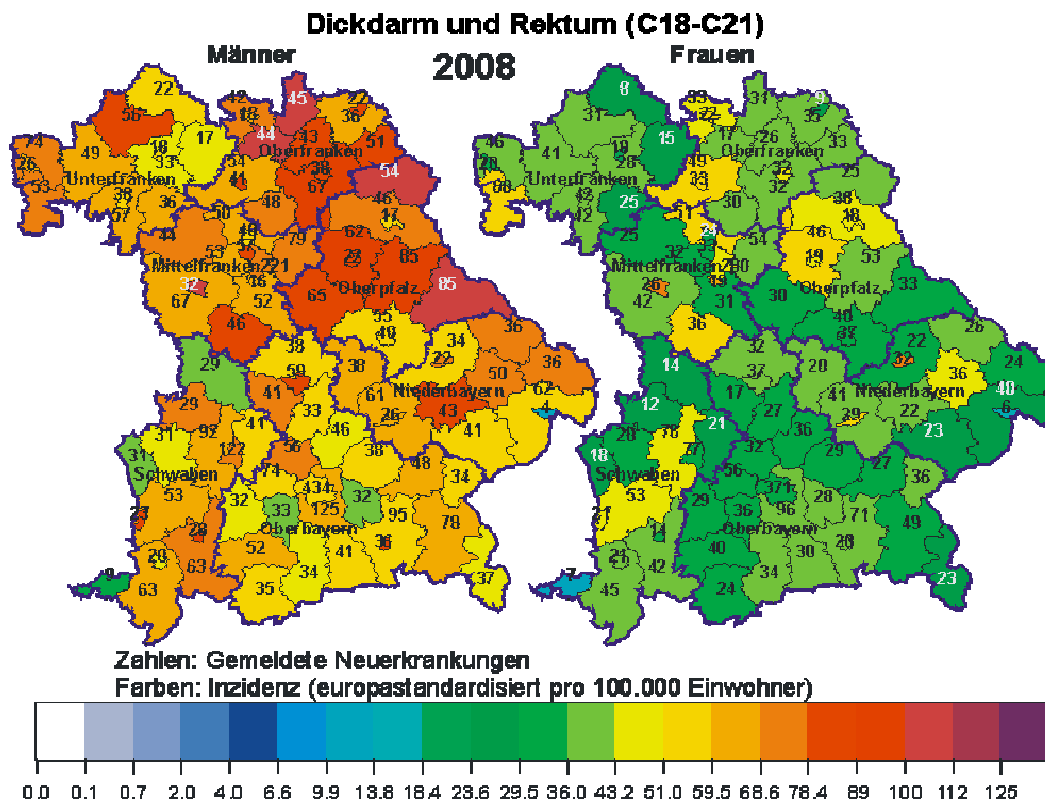


Abbildung 1: Jahresbericht 2010 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayerns

Nach dem Prostatakarzinom bei Männern und Brusttumoren bei Frauen nimmt das kolorektale Karzinom in Bayern jeweils Platz zwei im Bereich der häufigsten Tumorerkrankungen ein (Jahresbericht 2010 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayerns).

1.3 Pathogenese kolorektaler Karzinome

1.3.1 Allgemeines

Trotz des Zusammenhangs zwischen Lebensstil und Ernährung gibt es nur wenige eindeutige ätiologische Faktoren. Neben angeborenen Ursachen (HNPCC, FAP) gelten chronisch entzündliche Darmerkrankungen, AIDS und Infektionen mit Papillomaviren (Leon M. P. et al, 2004). Als weitere Risikofaktoren werden eine positive Familienanamnese bezüglich des Auftretens kolorektaler Karzinome, Adipositas, Bewegungsmangel, Tabakkonsum und regelmäßiger Alkoholkonsum diskutiert (Haggar F.A. et al, 2009).

Einer Studie von Wei et al. (2004) zufolge stellen Geschlecht und Lebensalter die Hauptrisikofaktoren speziell beim Rektumkarzinom dar.

In ca. 95% der Fälle entwickeln sich kolorektale Karzinome aus Adenomen. Etwa 5% aller Adenome weisen eine Tendenz zur malignen Entartung auf. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer hochgradigen Dysplasie und eines Karzinoms nimmt mit der Adenomgröße, insbesondere ab einer Größe über 1cm, bei Vorliegen villöser Komponenten, Auftreten von Polypen in größerer Zahl und bei einem Diagnosealter über 60 Jahre zu (Bujanda L. et al, 2010).

Ein kolorektales Adenom und Karzinom entwickeln sich überwiegend über eine Akkumulation von genetischen Mutationen. Die molekularen Zusammenhänge des als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichneten Pathogeneseweges wurden von Vogelstein und Faeron 1990 beschrieben (Leslie A. et al, 2002).

1.3.2 Adenom-Karzinom-Sequenz

Eine Reihe von Mutationen führt zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und Aktivierung von Onkogenen. Entscheidend ist die Akkumulation und weniger die Reihenfolge der Mutationen.

Die Mutation des Tumorsuppressorgens APC tritt in einem sehr frühen Stadium der Adenom-Karzinom-Sequenz auf. In der Folge kommt es zu einer vermehrten Transkription weiterer Gene und einer Störung der Chromosomenteilung bei der Mitose mit Entstehung einer chromosomalen Instabilität.

Bei der Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) liegen Keimbahnmutationen in APC-Genen vor, die autosomal-dominant vererbt werden und zur Entstehung einer Vielzahl von Adenomen im Jugend- und Erwachsenenalter führen und bei ausbleibender Therapie im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt maligne entarten (Leslie A. et al, 2002).

Die zusätzliche Mutation des Onkogens K-ras führt über eine gesteigerte Aktivierung von Signaltransduktionswegen, die in der Regulation von Proliferation und Differenzierung beteiligt sind, zum Größenwachstum des Adenoms. Ein weiteres Ereignis ist die Mutation von p53. Im gesunden Gewebe wird bei Schädigung der DNS durch p53 die Zellproliferation blockiert, Reparaturmechanismen aktiviert und gegebenenfalls die Zellapoptose eingeleitet. Die funktionelle Inaktivierung von p53 führt zu einer Weitergabe schadhafter DNS an die Tochterzellen und zur Transformation eines Adenoms zum Karzinom. In 80% der Fälle, überwiegend im fortgeschrittenen Stadium, wird ein Verlust des Genabschnitts 18q nachgewiesen. Zusätzlich sind in dieser Genregion die Tumorsuppressorgene SMAD2 und SMAD4, die an der Regulation von Zelldifferenzierung, Produktion von Zellmatrix und Apoptose mitwirken, lokalisiert. Obwohl SMAD2- und SMAD4-Mutationen neben kolorektalen Karzinomen in verschiedenen Tumorarten nachweisbar sind, ist die Prävalenz in spontanen Adenomen noch unklar (Leslie A. et al, 2002).

1.3.3 Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Etwa 15% der kolorektalen Karzinome weisen eine Mikrosatelliteninstabilität auf. Mikrosatelliten sind wiederholt auftretende Sequenzen, sogenannte "short tandem repeats" von ein bis sechs Basenpaaren im gesamten Genom, die besonders anfällig für DNS-Replikationsfehler sind (Geiersbach K.B. et al, 2011). Diese werden durch Genprodukte der Gene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2, die in Gesamtheit das Mismatch-Repair-System (MMR) bilden, korrigiert. Bei spontanen oder angeborenen Mutationen, wovon insbesondere das MLH1-Gen betroffen ist, werden diese Fehler vor allem in Onkogenen nicht mehr korrigiert. Die Adenom-Karzinom-Sequenz wird beschleunigt in ca. 1-2 Jahren durchlaufen.

Es werden Tumore mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) von Tumoren mit geringer (MSI-L) und ohne (MSS) Mikrosatelliteninstabilität voneinander unterschieden.

Beim "Hereditary non-polyposis colorectal cancer"-(HNPCC-) Syndrom liegt eine Keimbahnmutation in einem Allel der Reparaturgene vor. Durch eine weitere somatische Mutation im anderen Allel kommt es zu einem vollständigen Ausfall des Mismatch-Reparatur-Systems in der Darmzelle (Holinski-Feder E. et al, 2010). In 2-4% aller kolorektalen Karzinome liegt ein HNPCC-Syndrom vor. Charakteristisch ist ein frühes Auftreten (Alter der Betroffenen unter 50 Jahre), Lymphozyteninfiltration, muzinöser Typ, schlechter Differenzierungsgrad, medulläres Wachstumsmuster und Auftreten von Crohn-typischen lymphozytären Reaktionen (Geiersbach K.B. et al, 2011).

1.3.4. CpG-Island Methylator Pathway (CIMP)

In ca. 50% der kolorektalen Karzinome ist eine gesteigerte DNS-Methylierung nachweisbar. CpG-Inseln ("CpG-Islands") stellen DNA-Abschnitte dar, in denen wiederholt Sequenzen mit den Nukleotiden Cytosin und Guanin auftreten. Im Bereich dieser DNS-Abschnitte kommt es vermehrt zu Methylierungsreaktionen. Die CpG-Islands treten häufig in Umgebung von Promotorregionen der DNS auf. In Folge einer abnorm gesteigerten Methylierung können aktivierende Proteine nicht mehr an den Promotor anbinden und es kommt zur Inaktivierung des betroffenen Gens. Dieser Vorgang wird als "CpG-island methylator pathway" (CIMP) bezeichnet. Tumore werden nach ihrem Methylierungsgrad in CIMP-H ("High") und CIMP-L ("Low") voneinander unterschieden.

Methylierungen treten besonders im Promotor des Gens MLH1 auf, das im Verlauf zur Ausbildung einer Mikrosatelliteninstabilität führt (Holinski-Feder E. et al, 2010).

1.3.5 Proximale und distale kolorektale Karzinome

Eine Studie von Slattery et al. (2009) zeigte, dass Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen bestehen. In verschiedenen Abschnitten des Kolons sind unterschiedliche somatische Mutationen verantwortlich bei der Entstehung von Karzinomen. Proximale Kolonkarzinome zeigen vermehrt eine Mikrosatelliteninstabilität und CpG-Island Methylator-Pathways. In distalen Kolon- und Rektumkarzinomen werden vermehrt p53- und K-ras-Mut-

ationen nachgewiesen. Faktoren wie verringerte körperliche Aktivität, Adipositas und Ernährung haben mehr Einfluss auf die Entwicklung von Kolon- und weniger von Rektumkarzinomen. Rektumkarzinome treten häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Betroffene von Rektumkarzinomen sind etwas jünger. Die Familienanamnese hat beim Rektumkarzinom einen geringeren Einfluss als beim Kolonkarzinom.

1.3.6 Morphologie kolorektaler Adenome und Karzinome

Nach Kudo S. werden makroskopisch kolorektale Karzinome in gestielte, flacherhabene, flache, eingesunkene und nach lateral sich ausbreitende Läsionen eingeteilt. (Tytherleigh M.G. et al, 2008).

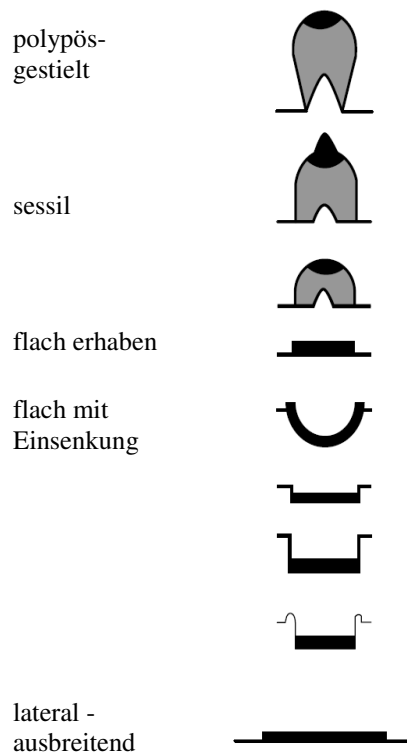


Abbildung 2: Makroskopische Einteilung kolorektaler Adenome und Karzinome nach Kudo S. (Tytherleigh M.G. et al, 2008)

1.3.7 Morphologie und Prognose

Das makroskopische Erscheinungsbild hat einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose. Patienten mit polypoiden und sessilen Polypen weisen ein besseres Überleben und

eine geringere Rate von lokalen Rezidiven auf als Fälle mit flachen oder eingesunkenen Tumoren (Kosinski L. et al, 2012).

1.4 Prognosebestimmende Faktoren

Die Prognose beim kolorektalen Karzinom ist im Wesentlichen sowohl von Tumor-, Patienteneigenschaften und der Therapie abhängig.

In einer Veröffentlichung von Carolyn C. Campton et al. (1999) im „College of American Pathologists Consensus Statement 1999“ wurden Faktoren, die Einfluss auf die Prognose und das Ansprechen auf eine Therapie haben, vorgestellt.

In Abhängigkeit der Studienlage zu den jeweils verschiedenen prognosebestimmenden Faktoren wurden diese in 4 verschiedene Kategorien eingeteilt:

- I.** durch statistische Studien eindeutig belegte Faktoren
- II A.** durch molekularbiologische und klinische Studien belegter Einfluss auf die Prognose; eine Validierung durch statistische Studien fehlt
- II B.** die Studienlage zeigt vielversprechende Ergebnisse; die Datenlage erlaubt jedoch nicht die Zuordnung zu den Kriterien I und II A
- III.** es existieren keine ausreichenden Untersuchungen im Bezug zur Prognose
- IV.** durch Studien widerlegte prognostische Relevanz

Kategorie I

umfasst die lokale Tumorausbreitung (pT-Kategorie des TNM-Systems des American Joint Committee AJCC und Union Internationale Contre le Cancer UICC); Status der regionalen Lymphknoten (pN-Kategorie); Blut- und Lymphgefäßinvasion, Residualtumor (R-Kategorie) nach erfolgter chirurgischer Therapie mit kurativer Zielsetzung; präoperativ erhöhte Spiegel von CEA.

Kategorie II A

beinhaltet Differenzierungsgrad des Tumors, Resektionsränder, Residualtumor nach erfolgter neoadjuvanter Therapie (yTNM).

Kategorie II B

schließt den histologischen Typ, histologische Charakteristika, hervorgerufen durch eine Mikrosatelliteninstabilität, Nachweis einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), „loss of heterozygosity“ von 18q und den Tumorrand (infiltrierend, scharf begrenzt) ein.

Kategorie III

beinhaltet DNA-Gehalt (Nachweis von Aneuploidie), weitere Tumormarker („loss of heterozygosity“ von 18q, MSI-H, perineuronale Invasion, Kapillargefäßdichte, Nachweis tumorspezifischer Proteine und Kohlenhydrate, peritumorale Entzündungsreaktion und Fibrosierung, neuroendokrine Differenzierung, Proliferationsmuster).

Kategorie IV

schließt die Tumorgroße und äußere Beschaffenheit ein.

1.5 Rektumkarzinome und extrakolische Tumorerkrankungen

Nach Erkrankung an einem Rektumkarzinom besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Mundhöhlen- und Hautkrebserkrankungen. Zusätzlich treten Rektumkarzinome bei Patienten nach Tumoren im Anal- und insbesondere im Genitalbereich gehäuft auf (Hemminki K. et al, 2001).

1.6 Tumorklassifizierung

1.6.1 TNM-System

Das von der “*International Union Against Cancer (UICC)*“ und “*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*” stammende TNM-System ist seit Jahrzehnten die Basis für die Stadieneinteilung kolorektaler Karzinome.

In der aktuellen Fassung von 2010, 7. Auflage, gilt folgende Einteilung (UICC International Union Against Cancer, 2009):

T – Ausbreitung des Primärtumors

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ: Intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
- T1 Tumor infiltriert Submukosa-Schicht
- T2 Tumor infiltriert die Muscularis propria
- T3 Tumor durchbricht die Muscularis propria und wächst in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe ein
- T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
 - T4a Tumor perforiert viszerale Peritoneum
 - T4b Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

N – Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
 - N1a Metastase in einem regionären Lymphknoten
 - N1b Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten
 - N1c Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe, Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
 - N2a Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten
 - N2b Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

M – Fernmetastasen

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

M1a Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)

M1b Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

G – Histopathologisches Grading

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 Gut differenziert

G2 Mäßig differenziert

G3 Schlecht differenziert

G4 Undifferenziert

Die WHO sieht bei der histologischen Klassifikation eine Zusammenfassung von G1 und G2 zu „low grade“ und G3 und G4 zu „high grade“ vor.

L – Lymphgefäßinvasion

LX Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

L0 Keine Lymphgefäßinvasion

L1 Lymphgefäßinvasion

V – Veneninvasion

VX Veneninvasion kann nicht beurteilt werden

V0 Keine Veneninvasion

V1 Mikroskopische Veneninvasion

V2 Makroskopische Veneninvasion

Pn – Perineurale Invasion

PnX Perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden

Pn0 Keine perineurale Invasion

Pn1 Perineurale Invasion

R- (Residualtumor)-Klassifikation

RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

R0 Kein Residualtumor am Resektionsrand

R1 Mikroskopischer Residualtumor

R2 Makroskopischer Residualtumor

1.6.2 UICC-Einteilung

Eine weitere, zugunsten des TNM-Systems aufgegebene Klassifizierung, stellt die UICC-Einteilung dar (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010), (Sobin L.H et al, 2009):

Tabelle 3 UICC-Klassifikation kolorektaler Karzinome
(Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010; Sobin L.H et al, 2009)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1b

1.6.3 Stadienabhängige Prognose

Der entscheidende Prognosefaktor neben klinischen, histologischen, molekulargenetischen Faktoren und Einfluss des behandelnden Chirurgen und die chirurgische Klinik ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt des Therapiebeginns.

Im Tumormanual des Tumorzentrums München 2010 wird ein relatives Überleben, bereinigt um nicht tumorbedingte Sterbefälle, nach 5 Jahren im Stadium UICC I von 96%, im Stadium II 85%, Stadium III 61% und im Stadium IV von 9% beschrieben.

Vereinzelte treten, trotz einer sehr schlechten Prognose im Stadium IV, Langzeitverläufe mit einer Überlebensrate von 5% nach 10 Jahren auf.

Das Alter hat keinen relevanten Einfluss auf das relative Überleben. Bei Patienten mit einem Lebensalter über 80 Jahren nimmt die Überlebensrate um etwa 10% ab (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

1.6.4 Fernmetastasen

In 70-80% der Fälle treten im Rahmen einer Fernmetastasierung über das Pfortadersystem Lebermetastasen auf. In 10-15% kommt es, besonders beim Rektumkarzinom durch den Lymphabfluss über die Aa. rectales inferiores, zu einer pulmonalen Metastasierung. Seltener vertreten sind Skelett-, Nebennieren- und Hirnmetastasen. In zumeist fortgeschrittenem Tumorstadium tritt in 17-32% aller Metastasenfälle eine peritoneale Streuung auf (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

1.6.5 Lymphknotenmetastasierung

Für eine Streuung in die regionären Lymphknoten müssen die Tumorzellen Anschluss an das Lymphgefäßsystem finden (Nagahashi M. et al, 2010).

In frühen Entwicklungsstadien des Tumors tritt, besonders im Bereich der Invasionsfront, eine durch den Wachstumsfaktor VEGF-C vermittelte intra- und peritumorale Lymphgefäßproliferation auf. Durch Lymphgefäßaussprossungen und -dilatationen in diesem Bereich treten Tumorzellen in das Lymphgefäßlumen ein und gelangen schließlich zu den Schildwächterknoten. Wenngleich einzelne Studien dafür sprechen, so besteht aktuell noch

kein eindeutiger Beleg für einen Zusammenhang zwischen der Lymphgefäßdichte und Invasion des Lymphgefäßsystems (Sundislaeter E. et al, 2007).

1.6.5.1 Risikofaktoren für eine Lymphknotenmetastasierung

Die Bildung von Lymphknotenmetastasen korreliert mit dem Vorhandensein von Lymphgefäßeinbrüchen (Chok K.S. et al, 2007). Neben einer Lymphgefäßinvasion sind das Auftreten kleiner undifferenzierter Tumorzellverbände vor der Tumordinvasionsfront ("Tumor-Budding") und eine komplette Durchsetzung der Muscularis mucosa durch den Tumor als Risikofaktoren anerkannt (Tateishi Y. et al, 2010).

Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen ist ferner wesentlich abhängig vom Differenzierungsgrad der Tumorzellen. Die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung bei einem gut differenzierten T1-Rektumkarzinom (G1) liegt bei nahezu 0%, bei Vorliegen einer schlechten Differenzierung (G3) nimmt das Risiko auf 12% zu (Nastro P. et al, 2005).

Ein weiteres Kriterium für das Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung ist, im Falle eines T1-Rektumkarzinoms, die Submukosainvasionstiefe. In den Studien von Nascimbeni et al (2002) und Okabe et al (2004) wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmender Submukosainvasion und der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

1.6.5.2 Lymphknotenmetastasierung bei Kolon- und Rektumkarzinomen

Kolon- und Rektumkarzinome unterscheiden sich in der Häufigkeit Lymphknotenmetastasen zu bilden. Rektumkarzinome weisen in allen Stadien eine signifikant höhere Rate von Lymphknotenmetastasen im Vergleich zum Kolonkarzinom auf (Wang H. et al, 2010).

Tabelle 4 Lymphknotenmetastasen beim Rektum- und Kolonkarzinom (Wang H. et al, 2010)

Tumorgroße T	Lymphknotenmetastasen beim Rektumkarzinom (n = 1314)		Lymphknotenmetastasen beim Kolonkarzinom (n = 1026)		Signifikanz [p - Wert]
	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	
T1	5/49	10,2	1/23	4,3	< 0,001
T2	84/377	22,3	23/121	19,0	
T3-T4	455/888	51,2	340/882	38,5	

1.6.6 Lymphabflusswege des Rektums

Die regionären Lymphknoten des Rektums liegen im Bereich der Aa. rectalis superior, media und inferior, A. mesenterica inferior und A. iliaca interna. Weitere Lymphknotenstationen liegen mesenterial, paraproktal, lateral sakral und präsakral.

Rektale Karzinome im Bereich des oberen und mittleren Rektumdrittels metastasieren überwiegend in Lymphgefäße, die entlang der A. rectalis superior und A. mesenterica inferior verlaufen.

Karzinome mit Sitz im unteren Rektumdrittel streuen vor allem in die Lymphbahnen entlang der Aa. rectales inferiores und Aa. iliacae internae im Bereich der seitlichen Beckenwand. Sehr tiefsitzende Karzinome mit Infiltration des Levatorbereichs oder bei Vorliegen einer proximalen Lymphabflussbehinderung metastasieren wie das Analkarzinom nach distal und inguinal (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

1.6.7 Tumorknötchen („Tumor deposits“) im perirektalen Fettgewebe

Bei Tumorsatelliten („Tumor deposits“), die im perirektalen Fettgewebe auftreten können, handelt es sich um mikro- oder makroskopische Tumorzellknötchen oder -nester. Diese kommen entweder im Lymphabflussbereich des Primärtumors vor und können einem vollständig metastatisch durchsetzten Lymphknoten entsprechen oder entstehen im Rahmen einer Venengefäßinvasion. Bei Vorliegen von perirektalen Tumorzellnestern erfolgt eine Kennzeichnung mit (p)N1c im TNM-System. Die T-Kategorie des Primärtumors bleibt unverändert.

Handelt es sich um einen vollständig metastatisch durchsetzten Lymphknoten, der im Allgemeinen eine glatte Oberfläche aufweist, dann wird die Diagnose einer Lymphknotenmetastase gestellt. Jedes weitere Tumorzellnest wird als weitere Lymphknotenmetastase mitgezählt (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

1.7 Therapie des Rektumkarzinoms

Entscheidend für das therapeutische Vorgehen sind das Stadium und die Lokalisation des Primärtumors (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

Im Allgemeinen richtet sich die Entscheidung für das jeweilige Therapiekonzept nach klinischen, endoskopischen, radiologischen und histologischen Befunden (Tytherleigh M.G. et al, 2008).

Abhängig von der Lokalisation des Karzinoms wird bei Durchführung einer radikalen Operation in kurativer Intention das Rektum teilweise oder komplett mit dem dazugehörigen Mesorektum entfernt.

Lokale Exzisionsverfahren können im Allgemeinen, unter der Einhaltung von tumorfreien Resektionsrändern und Vorliegen einer Niedrigrisikokonstellation, entsprechend Stadium uT1, uN0, L0 und einem guten bis mäßigen Differenzierungsgrad (G1, G2) angewandt werden (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

1.7.1 Lokale Exzisionsverfahren

Entscheidend bei Anwendung eines lokalen Exzisionsverfahrens ist, dass der Tumor in seiner Gesamtheit erhalten bleibt und das Tumorgewebe für eine pathologische Beurteilung nicht durch Verfahren wie Elektrokoagulation, Laser-, Kryotherapie und endokavitäre Bestrahlung verloren geht (Tytherleigh M.G. et al, 2008).

1.7.1.1 Polypektomie

Als gutartig eingestufte, gestielte Adenome im Rahmen einer Kolo- oder Sigmoidoskopie können mittels einer Schlinge vollständig entfernt werden. Sessile Adenome werden nach vorheriger Unterspritzung mit einer Schlinge oder unter Durchführung einer Mukosaresektion reseziert (Tytherleigh M.G. et al, 2008).

1.7.1.2 Transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM)

Durch die TEM können über eine Vollwandexzision benigne und bei ausgesuchten Patienten maligne Läsionen im Rektum exziiert werden (Balch G.C. et al, 2006).

Unter Verwendung eines Operationsrektoskops über einen transanal Zugang können Tumore bis 20cm an der posterioren, bis 15cm an der seitlichen und bis 12cm an der anterioren Rektumwand, von der Linea dentata aus gemessen, entfernt werden (Nastro P. et al, 2005). Die Behandlung höher sitzender Tumore ist technisch schwierig durchzuführen und birgt die Gefahr einer intraperitonealen Perforation (Tytherleigh M.G. et al, 2008).

1.7.1.3 Transanale Exzision

Tumore mit einer Höhe zwischen 6 – 10cm, ausgehend von der Anokutanlinie, können unter direkter Sicht mit Einsatz eines Analretraktors im Rahmen einer Vollwandexzision reseziert werden. Bei diesem Verfahren besteht die Möglichkeit, vergrößerte Lymphknoten im darunterliegenden mesorektalen Fettgewebe zu palpieren und zu entfernen (Tytherleigh M.G. et al, 2008).

Die Komplikationsraten sind mit 0 – 22% insgesamt niedrig. Am häufigsten kommt es zum Auftreten von Blutungen, Stuhlinkontinenz und rektovaginalen Fisteln (Nastro P. et al, 2005).

1.7.1.4 Vergleich Transanale Exzision und TEM

In einer retrospektiven Studie verglichen Christoforidis et al (2009) die konventionelle Transanale Exzision (TAE) mit der Transanal Endoskopischen Mikrochirurgie (TEM) bei

T1- und T2-Rektumkarzinomen. Patienten mit positiven Nodalstatus, Fernmetastasen, Zustand nach kürzlich erfolgter Bestrahlung und Schlingenexzision wurden ausgeschlossen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der TAE- und der TEM-Gruppe in Bezug auf die Lokalrezidivrate, tumorfreies Überleben und dem Gesamtüberleben festgestellt. Bei der TEM wurden allerdings statistisch signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf das Erreichen von tumorfreien Resektionsrändern erzielt als bei Durchführung von transanal Exzisionen.

1.7.2 Radikalchirurgische Therapie rektaler Karzinome

Die radikale Resektion in kurativer Intention verfolgt die vollständige Entfernung des Karzinoms unter Mitnahme der den betroffenen Darmabschnitt versorgenden Blutgefäße und der involvierten Lymphbahnen (systemische Lymphadenektomie). Es kommen im Rahmen eines radikalen operativen Vorgehens offene und laparoskopische Verfahren gleichermaßen zum Einsatz (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

Zur Minimierung des Risikos eines Lokalrezidivs, Auftreten von Fernmetastasen und Verbesserung des Tumorüberlebens ist die Einhaltung eines negativen zirkumferenziellen Resektionsrandes (CRM = circumferential resection margin) entscheidend. Der CRM ist definitionsgemäß der minimalste Abstand zwischen mesorektaler Resektionsebene und dem Tumor. Bei einem negativen CRM ($> 1\text{mm}$) liegt die Lokalrezidivrate bei 5%, ein negativer CRM von 1mm und weniger führt zu einer Lokalrezidivrate von 20% (Balch G.C. et al 2006). Entsprechend der Empfehlung des Leitlinienprogramms Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2013) wird zur Entfernung des Primärtumors die teilweise oder komplette Exzision des Mesorektums empfohlen, um das Lymphgefäßsystem vollständig mitzuerfassen. In Abhängigkeit der Lage des Karzinoms im Rektum, Beziehung zum Levatorschenkel und Linea dentata, der Tiefeninfiltration und Sphinkterfunktion des Patienten werden die (tiefe) anteriore Rektumresektion, die abdomino-perineale und die intersphinkteräre (abdomino-perianale) Rektumresektion angewandt. Unter Berücksichtigung der postoperativen Lebensqualität des Patienten sollten bei guter Sphinkterfunktion kontinenzerhaltende Verfahren bevorzugt angewandt werden. Patienten mit eingeschränkter Sphinkterfunktion sollten mit Verfahren unter Bildung einer permanenten Kolostomie versorgt werden. (Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013).

Bei sehr tief sitzenden Tumoren kann nur dann sphinktererhaltend operiert werden, wenn ein Sicherheitsabstand zur Linea dentata von 1-2cm eingehalten werden kann. Eine

sphinktererhaltende Operation ist bei einer Tumorausdehnung bis zur Linea dentata oder Spinkterinfiltration nicht mehr möglich (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

Folgende onkologische Kriterien sollten nach dem Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2013) im Allgemeinen eingehalten werden:

1. Die abgangsnahe Absetzung der A. mesenterica inferior mit Entfernung des drainierenden Lymphgefäßsystems.
2. Bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels die partielle Mesorektumexzision und eine komplette Exzision des Mesorektums bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels.
3. Vermeidung einer lokalen Tumorzelldissemination durch En-Bloc-Resektion tumoranhaftender Organe (multiviszerales Resektion).
4. Schonung der autonomen Beckennerven (Plexus hypogastrici superior et inferiores).
5. Beachtung eines distalen Sicherheitsabstandes von 2cm in situ bei der Totalen Mesorektalen Exzision und 5cm bei Partieller Mesorektaler Exzision.

1.7.2.1 Chirurgische Therapie bei Tumoren des oberen Rektumdrittels

Bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels wird eine Durchtrennung des Rektums 5 cm distal des in vivo gemessenen Tumorrandes unter zusätzlicher Teilexzision des Mesorektums (partielle Mesorektumexzision) vorgenommen. Das Mesorektum sollte dabei horizontal, ohne einer nach proximal orientierten Ausdünnung („Coning“), entfernt werden. Dieses Vorgehen ist damit begründbar, dass insbesondere bei fortgeschrittenen T3- und T4-Karzinomen mit Lymphknotenmetastasen und Satellitenknoten in einer Entfernung bis zu 4 cm distal des makroskopischen Karzinomrandes gerechnet werden muss (Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013).

1.7.2.2 Chirurgische Therapie bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels

Unter Schonung nervaler Strukturen des Beckenbodens (Nn. hypogastrici und Plexus hypogastrici inferiores) wird die Totale Mesorektumexzision (TME) bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels vorgenommen (Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013).

Es erfolgt eine möglichst präzise Dissektion zwischen der viszeralen Faszie, die das Rektum und Mesorektum umhüllt und der parietalen Faszie, die den Beckenwandstrukturen anliegt.

Dadurch ist die Entfernung eines intakten Mesorektums, welches die drainierenden Lymphknoten enthält, gewährleistet (Balch G.C. et al 2006).

Maßgeblich ist die Qualität des Mesorektums nach erfolgter Exzision. Anwendung findet die M.E.R.C.U.R.Y. - Klassifikation. Grad 1 bedeutet ein unversehrtes vollständiges Mesorektum, bei Grad 2 weist das Mesorektum Defekte und Einrisse auf. In Grad 3 wird ein Mesorektum mit Defekten und Einrissen, die bis zur Darmwand reichen, eingeteilt (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

Die Weiterentwicklung zirkulärer Klammernahtgeräte, verbesserte chirurgische Techniken, neoadjuvante Radiochemotherapie, die Bildung eines Kolon-J-Pouches und die intersphinkteräre Resektion ermöglichen die kontinenzershaltende Operation sehr tiefsitzender Rektumkarzinome (Lindsetmo R.O. et al, 2008).

1.7.2.3 Chirurgische Therapie bei Tumoren des unteren Rektumdrittels

Tiefsitzende Rektumkarzinome, die nicht mehr sphinktererhaltend operiert werden können, werden zusammen mit dem perianalen Gewebe, Analkanal und Mesorektum komplett entfernt (Lindsetmo R.O. et al, 2008). Aufgrund der Tatsache, dass bei dem Verfahren nach Miles das Risiko einer R1-Resektion erhöht ist und damit eine ungünstigere Prognose bei den betroffenen Patienten vorliegt, wird überwiegend die zylindrische abdomino-perineale Rektumexstirpation nach Holmes angewandt. Es wird zunächst von einem abdominalen Zugang her bis zur Umschlagsfalte präpariert, anschließend wird nach Umlagerung des Patienten in Bauchlage von sakral unter Entfernung des Os coccygeum das untere Rektum zylindrisch reseziert. Mittels einer Gluteusschwenklappenplastik wird der Beckenboden verschlossen. Wenngleich die Rate an R1-Resektionen niedriger liegt, fehlen

noch valide Daten bezüglich langfristiger onkologischer Ergebnisse (Manual Gastrointestinale Tumore, Tumorzentrum München, 2010).

1.7.3 Komplikationen

1.7.3.1 Komplikationen radikaler Operationen

Die knappen räumlichen Verhältnisse im kleinen Becken und der daraus resultierenden engen nachbarschaftlichen Beziehungen des Rektums zu funktionell wichtigen Organen und Strukturen erhöhen das Risiko für operative Komplikationen. Bei etwa 20% aller Patienten ist mit einer oder mehreren Komplikationen nach erfolgter radikaler Operation im Rektumbereich zu rechnen.

Wesentliche Spätkomplikationen stellen Dysfunktionen der Harnblase, Stuhlinkontinenz und Stuhlentleerungsstörungen, Impotenz und sexuelle Dysfunktionen dar (Balch G. L. et al 2006). Zusätzlich besteht die Gefahr von postoperativen Frühkomplikationen wie Anostomoseninsuffizienzen, Wundinfektionen, postoperativer Blutungen und Entwicklung eines Ileus.

Zu den relevanten Faktoren, die das Risiko intra- und postoperativer Komplikationen erhöhen, zählen Alter, männliches Geschlecht, schlechter Ernährungszustand, präoperative Anämie, intraoperative Bluttransfusion, Adipositas, zurückliegender Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Erfahrung des Chirurgen, Operationsdauer und eine ASA-Klassifikation größer III (American Society of Anesthesiologists-Klassifikation) (Kirchhoff P. et al 2010).

1.7.3.2 Lebensqualität nach radikaler operativer Therapie

Eine prospektive Studie von Engel J. et al (2003) mit 329 Patienten zur Evaluierung der Lebensqualität nach erfolgter radikaler Operation eines Rektumkarzinoms zeigte eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität von Patienten nach abdominoperinealer Rektumextirpation, tiefer anteriorer Rektumresektion und Patienten mit einem permanenten Stoma. Trotz gastrointestinaler Beschwerden, Diarrhoe, Obstipations- und Miktionsbeschwerden und Defäkationsproblemen wurde die Lebensqualität von Patienten nach hoher anteriorer Resektion ohne Stoma als signifikant besser bewertet.

Das Vorhandensein eines permanenten Stomas wurde seitens der Patienten als beeinträchtigend bei der täglichen Arbeit, Freizeitaktivitäten, im sozialen Leben und Familienleben bewertet.

1.7.3.3 Komplikationen lokaler Exzisionen

Die Morbidität nach erfolgter transanaler Exzision ist insgesamt gering. In weniger als 5% aller Fälle kommt es zu Blutungen und Harnretentionen. Die Bildung von rektovaginalen Fisteln ist in Einzelfällen beschrieben worden (Tytherleigh M.G. et al, 2008). Ferner muss mit dem Auftreten von intraperitonealen Perforationen und Ausbildung von Fisteln gerechnet werden. (Nastro P. et al, 2005).

1.8 Lokale Exzision und radikale Operation beim T1-Rektumkarzinom

Die radikale Operation beim T1-Rektumkarzinom ermöglicht trotz einer höheren Morbidität und Mortalität exzellente Ergebnisse bezüglich der Krankheitsprognose und dem Überleben (Bader F.G. et al, 2008).

Vor dem Hintergrund einer hohen Rate an Komplikationen der verschiedenen rekonstruktiven Verfahren wurden, zunächst für palliative und im Verlauf in kurativer Absicht, lokale Exzisionsverfahren entwickelt.

Bezüglich Morbidität und Mortalität stellen lokale Exzisionen, insbesondere im Vergleich zur konventionellen radikalen Therapie, eine sichere Therapie dar (Doornebusch P. et al 2009).

1.8.1 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei T1-Rektumkarzinom

Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei T1-Rektumkarzinomen wurde in mehreren Studien eingehend untersucht.

In einer Studie von Huh J. W. et al. (2010) wurden bei einer Mindestzahl von 10 untersuchten Lymphknoten bei 14,5% von insgesamt 69 Patienten mit einem kolorektalen T1-Karzinom Metastasen nachgewiesen.

Bentrem et al (2005) fanden in einer Untersuchung bei 31 (18%) von 168 radikal operierten Patienten befallene Lymphknoten. In einer weiteren Studie von Fang W-L. et al (2005). wurden bei 8 (14,3%) von 56 Patienten mit einem kolorektalen T1-Karzinom Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

Yamamoto S. et al (2004) untersuchten 301 Fälle mit kolorektalen T1-Karzinomen. 19 Patienten (6,3%) waren von Lymphknotenmetastasen betroffen.

Eine Untersuchung von Okabe et al (2004) ergab bei 27 (15%) von insgesamt 176 Patienten mit T1-Rektumkarzinom einen Lymphknotenbefall.

Nascimbeni et al (2001) fanden bei 13% und Kikuchi R. et al (1995) wiesen bei 7,1% der Patienten Lymphknotenmetastasen nach.

Tabelle 5 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen beim T1-Rektumkarzinom

Autor	Tumorlokalisation	Patientenzahl	Patienten mit pos. Nodalstatus
Huh 2010	Kolon und Rektum	69	10 (14,5%)
Bentrem 2005	Rektum	168	31 (18%)
Fang 2005	Kolon und Rektum	56	8 (14,3%)
Yamamoto 2004	Kolon und Rektum	301	19 (6,3%)
Okabe 2004	Rektum	176	27 (15%)
Nascimbeni 2001	Kolon und Rektum	353	46 (13%)
Kikuchi 1995	Kolon und Rektum	182	13 (7,1%)

1.8.2 Submukosainvasionstiefe und Lymphknotenmetastasen

Nascimbeni et al (2001) untersuchten zusätzlich das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit der Submukosainvasionstiefe sessiler Adenokarzinome im Kolon und Rektum.

Die Submuskosaschicht wurde in eine obere (sm1), mittlere (sm2) und untere Schicht (sm3) unterteilt. Es wurde ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Penetration des Karzinoms in die Submukosaschicht und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen festgestellt. Bei Tumorsitz in der sm1-Schicht traten bei 2 (3%) von 70 Patienten Lymphknotenmetastasen auf. Mit Einwachsen des Karzinoms in die mittlere Schicht (sm2) kamen in 9 (8%) von 120 Patienten Lymphknotenmetastasen vor. Bei Erreichen der untersten Schicht (sm3-Niveau) traten bei 35 (23%) von 154 Patienten Lymphknotenmetastasen auf. Der Zusammenhang war hochsignifikant ($p = 0,001$).

Weitere signifikante Risikofaktoren in der multivariaten Analyse waren eine Lymphgefäßinvasion und eine Tumorlokalisation im unteren Rektumdrittel. In der univariaten Analyse war ein schlechtes Tumorgrading ein weiterer signifikanter Risikofaktor.

In weiteren Studien von Huh J. W. et al (2010), Yamamoto S. et al (2004), Okabe S. et al (2004) und Kikuchi R. et al (1995) wurde jeweils eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Auftreten einer Lymphknotenmetastasierung bei Vorliegen von Lymphgefäßeinbrüchen, dem Ausmaß der Submukosainvasionstiefe und einem schlechten Tumorgrading beschrieben.

1.8.3 Klassifizierung in Hoch- und Niedrigrisiko-Tumore

Neben der Submukosainvasionstiefe wurde in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen histopathologischen Tumorbefund und dem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung beschrieben.

Basierend auf den Faktoren Grading, Status der Lymphgefäße und dem Resektionsstatus (R-Status) wurde eine Einteilung der Rektumfrühkarzinome in Hoch- und Niedrigrisiko-Tumore (High- und Low-Risk-Situation) vorgenommen. Bei guten bis mäßigen Grading (G1-2), Ausschluss einer Lymphgefäßinvasion und einer vollständigen Resektion (R0-Status) liegt eine Low-Risk-Situation vor. Im Falle eines schlechten Gratings (G3), Lymphgefäßbefall und einer unvollständigen Resektion (R1-Status) liegt eine High-Risk-Situation vor (Hermanek P. et al 1978), (Jass J.A. et al 1986).

Blumberg D. et al (1999) unterteilten ebenfalls in ihrer Arbeit, abhängig von Lymph- und Venengefäßinvasion und einem schlechten Tumorgrading, T1- und T2-Rektumkarzinome in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe ein. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem T1-Rektumkarzinom bei einer High-Risk-Situation ein um 33%- und 4,7-fach gesteigertes Risiko von Lymphknotenmetastasen aufwiesen. T1-Karzinome mit Low-Risk-Kriterien zeigten ein deutlich niedrigeres Risiko.

Im Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2013) wird ein Risiko von 0-6% für Lymphknotenmetastasen bei frühinvasiven Karzinomen mit Befall der sm1- und sm2-Schicht und einer Submukosainvasion unter 1000µm beschrieben. Zu einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls auf 20% kommt es bei einer Tumordinvasion in die sm3-Schicht.

1.8.4 Therapie bei Hoch- und Niedrigrisikokonstellation

Bei einem pT1-Rektumkarzinom mit einer Niedrigrisiko-Konstellation und kompletter Entfernung mit einer karzinomfreien Polypenbasis (R0-Resektion) wird eine radikale Nachresektion nicht empfohlen. Im Falle einer unvollständigen Resektion sollte eine erneute endoskopische oder eine lokal begrenzte chirurgische Nachresektion durchgeführt werden. Wenn keine R0-Resektion erreichbar ist, dann muss eine onkologisch-chirurgische Resektion erfolgen.

Die lokale Exzision gilt in spezialisierten Zentren als eine Standardtherapie bei Niedrigrisiko-Karzinomen.

Im Falle einer Hochrisiko-Konstellation wird, auch bei einer endoskopischen R0-Entfernung, eine radikal chirurgische Therapie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013).

1.9 Ergebnisse der lokalen und radikalen Therapie des T1-Rektumkarzinoms

1.9.1 Lokoregionäre Rezidive bei lokaler und radikaler Therapie

Als Lokalrezidive werden Tumorrezidive bezeichnet, die innerhalb des Beckens isoliert oder in Kombination mit Metastasen auftreten (Bujanda L. 2011). Bei Durchführung lokaler Exzisionen (LE) wurden Lokalrezidivraten zwischen 11,0% und 15% beschrieben. Die operative Standardresektion (SR) führte zu signifikant niedrigeren Lokalrezidivraten (Peng J. et al 2010, You Y.N. et al 2007, Bentrem D.J. et al 2005).

Tabelle 6 Lokale Rezidive in Abhängigkeit von der Therapie
LE = Lokale Exzision, SR = Standardresektion

Autor	LE vs. SR Patientenzahl [n]	Lokalrezidivrate LE vs. SR (5 Jahre [%])	Signifikanz [p-Wert]	Studienart
Peng (2010)	58 vs. 66	11,0 vs. 1,6	0,031	Retrospektiv
Nash (2009)	137 vs. 145	13,2 vs. 2,7	0,001	Prospektiv
You (2007)	601 vs. 493	12,5 vs. 6,9	0,003	Retrospektiv
Bentrem (2005)	151 vs. 168	15 vs. 3	0,0001	Retrospektiv

1.9.2 Tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben

In den retrospektiven Studien zum Vergleich lokaler Exzisionen und radikaler Operationen rektaler T1-Karzinome von Peng J et al (2010), You Y.N. et al (2007) und Bentrem D.J. et al (2005) traten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben auf. Ein signifikant besseres Ergebnis in Bezug auf das Gesamtüberleben bei Durchführung einer radikalen Resektion wurde in der retrospektiven Untersuchung von Bhangu A. et al (2013) beschrieben.

Beim tumorspezifischen Überleben wurde in der Studie von You Y.N. et al (2007) bei radikaler Standardresektion im Vergleich zu lokaler Exzision ein signifikant besseres Ergebnis erzielt. Bentrem D.J. et al (2005) und Bhangu A. et al (2013) wiesen keinen signifikanten Unterschied nach.

Beim rezidivfreien Überleben wurde bei Peng J. et al (2010) kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Tabelle 7 Gesamtüberleben, tumorspezifisches (TSÜ) und rezidivfreies Überleben (RFÜ) in Abhängigkeit von der Therapie

LE = Lokale Exzision, RR = Radikale Resektion

Autor	Gesamtüberleben LE vs. RR (5 Jahre [%])	Signifikanz [p-Wert]	Tumorspez./rezidivfreies Überleben LE vs. RR (5 Jahre [%])	Signifikanz [p-Wert]	Studienart
Peng (2010)	85,4 vs. 92,7	0,684	RFÜ: 85,5 vs. 91,0	0,30	Retrospektiv
Bhangu (2013)	71,8 vs. 80,6	0,001	TSÜ: 94 vs. 97	0,01	Retrospektiv
You (2007)	77,4 vs. 81,7	0,09	TSÜ: 92,3 vs. 94,4	0,236	Retrospektiv
Bentrem (2005)	89 vs 93	0,26	TSÜ: 93 vs. 97	0,10	Retrospektiv

1.10 Fragestellung

Die radikale Operation weist möglicherweise im Vergleich zur lokalen Exzision günstigere Rezidivraten und geringfügig bessere Ergebnisse hinsichtlich der Fünfjahresüberlebensraten und des tumorspezifischen rezidivfreien Überlebens auf. Zusätzlich werden bei Durchführung lokaler Exzisionen metastatische Lymphknoten nicht entfernt und dies erhöht das Risiko erhöhter Lokalrezidivraten (Lindsetmo R.O. et al, 2008).

Es bleibt aus diesen Gründen die Frage, ob die lokale Exzision beim T1-Rektumkarzinom als alleinige Therapie im Vergleich zur radikalen Operation ausreichend sicher ist.

Wir verglichen mit dieser Fragestellung im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie Patienten mit lokaler Exzision und radikaler Operation beim T1N0M0- Rektumkarzinom in Bezug auf Gesamtüberleben, Gesamtrezidivrate, lokoregionäre Rezidivraten und Fernmetastasenrezidivraten, rezidivfreie Überlebenszeit und rezidivfreie Zeit.

2 Material und Methoden

2.1 Tumorzentrum Regensburg

Die Patientendaten für die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden vom Tumorzentrum Regensburg e.V. dokumentiert und zur Verfügung gestellt.

Das Tumorzentrum wurde als eingetragener Verein 1991 gegründet. Die Vorstandschaft setzt sich zusammen aus dem Universitätsklinikum Regensburg, den regionalen Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten, vertreten durch die Kassenärztliche Vereinigung Bayern. Das Tumorzentrum ist Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT).

Mit dem Hauptziel der ständigen Verbesserung der Versorgung onkologischer Patienten erfasst das Tumorzentrum als klinisches Krebsregister flächendeckend, bevölkerungsbezogen und sektorübergreifend seit 1992 alle Tumorfälle aus der Region Oberpfalz und seit 2002 mit Einführung des Bayerischen Krebsregistergesetzes zusätzlich aus dem Regierungsbezirk Niederbayern. Die verlaufs begleitende Dokumentation der Tumorfälle erfolgt durch die Mitarbeit von mehr als 1000 niedergelassenen Ärzten, sämtlichen Abteilungen des Universitätsklinikums Regensburg und 53 Krankenhäusern und Pathologen aus Oberpfalz und Niederbayern.

Die Erfassung der Tumorfälle erfolgt über Arztbriefe und standardisierten Dokumentationsbögen mit Angaben über Diagnose, Therapie und Nachsorge. Die Nachsorge der Tumorfälle aus Niederbayern ist derzeit beschränkt auf Organkrebszentren, die durch das Tumorzentrum Regensburg betreut werden.

Der Life-Status wird durch kontinuierliches Abfragen und Erfassung der Todesbescheinigungen bei den Gesundheits- und Einwohnermeldeämtern erhoben.

Zu den wesentlichen Tätigkeitsschwerpunkten des Tumorzentrums zählen:

- Dokumentation von Diagnosen, Verläufen und Therapie einschließlich Strahlen-, Chemo- und operativer Therapie
- Studien zur Versorgungsforschung, externe Auswertungen und Dissertationen
- Bildung von Projektgruppen für einzelne Tumorarten
- Zertifizierung von Organkrebszentren
- Qualitätssicherung in den Bereichen Diagnose, Therapie, Nachsorge, Prozess- und Ergebnisqualität

- Auswertungen zu Inzidenzen, Prävalenzen, Überlebensraten, Remissionsintervallen, Mortalität, Morbidität und soziodemographischen Verteilungen von Tumorerkrankungen
- Datenrückmeldung und Berichterstattung an die dokumentierenden Ärzte
- Organisation von Fortbildungen für niedergelassene Ärzte in Form von Qualitätszirkeln und onkologischen Kolloquien
- Fallbesprechungen im Rahmen des Tumorboards
- Patientenberatungen und Patientenfortbildungen.

Die Vollständigkeit der Dokumentation der Tumorneuerkrankungen im Zuständigkeitsbereich des Tumorzentrums Regensburg befindet sich auf einem hohen Niveau und übersteigt bei einzelnen Tumorentitäten die geschätzten Zahlen des Robert-Koch-Institutes.

Für spezifische Auswertungen fordert das Robert-Koch-Institut eine Vollständigkeit, festgelegt durch den Quotienten zwischen regional tatsächlich erfassten Inzidenzraten und den für die jeweilige Region geschätzten Inzidenzraten, von über 0,9 (90%) (Tumorzentrum Reg. e.V. 2011).

2.2 Patientenkollektiv mit Diagnose eines kolorektalen Karzinoms

Es wurden über die Dokumentationssoftware Tudok, Version 2.14.0 des Tumorzentrums Regensburg alle Tumorfälle des Kolons und Rektums mit Erstdiagnose im Zeitraum von 1998 bis 2008 ermittelt. Jede Tumordiagnose erhält eine eigene Identifikationsnummer. Bei Patienten mit meta- und synchronen Zweitkarzinomen im kolorektalen Bereich wird somit jedem einzelnen Erkrankungsfall eine eigene Identifikationsnummer zugewiesen.

Die Angaben zur Tumordiagnose und TNM-Kategorie wurden den Pathologiebefunden entnommen.

Das Patientenkollektiv wurde, entsprechend den ICD-Nummern, aufgeteilt in Karzinome des Rektums (ICD-10 C20) und Kolons (ICD-10 C18). Karzinome mit Sitz im rektosigmoidalen Übergang (ICD-10 C19), deren unterer Tumorrand in das Rektum reicht, wurden zu den Rektumkarzinomen gezählt. Alle Tumorfälle, die vollständig im Sigma- und Kolonbereich lokalisiert waren, wurden ausgeschlossen.

Patienten mit einem Rektumkarzinom wurden nach der Tumorgöße von T1 bis T4 des TNM-Systems aufgeteilt. Alle Rektumkarzinome ab Tumorgöße T2 und höher wurden ausgeschlossen.

Patienten mit neoadjuvanter Therapie (yT1) wurden nach Überprüfung der klinischen Tumorgöße (cT) vor Beginn der neoadjuvanten Therapie ausgeschlossen.

2.3 Ein- und Ausschlusspatienten beim T1-Rektumkarzinom

Die Daten der Patienten mit T1-Rektumkarzinom wurden in Bezug auf die klinischen Angaben, Therapie und dem Krankheitsverlauf anhand der hinterlegten Arztbriefe überprüft. Fehlende Angaben in der Datenbank wurden ergänzt.

2.3.1 Ausschlusspatienten

In der Gruppe mit T1-Rektumkarzinom wurden Patienten mit synchronen und vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms bestehenden (anamnestischen) Karzinomen im kolorektalen Bereich ausgeschlossen.

Patienten mit synchronen Lymphknoten- und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Rektumkarzinoms wurden zusätzlich nicht zur weiteren Auswertung verwendet.

Weitere Ausschlüsse wurden bei unvollständigen klinischen Angaben und fehlender Dokumentation zum Krankheitsverlauf, Vorliegen eines Karzinoidtumors oder neuroendokrinen Karzinoms und bei Fehlen einer spezifischen Therapie vorgenommen.

Patienten, die unmittelbar, bis 20 Tage nach Diagnosestellung, an einer tumorunabhängigen Erkrankung verstarben, wurden zusätzlich ausgeschlossen.

2.3.2. Einschlusspatienten

Zur Auswertung wurden ausschließlich Patienten mit einem Adenokarzinom des Rektums in der Kategorie pT1pN0M0 verwendet.

Patienten mit Angabe eines UICC-Stadiums I und fehlender Angabe zum Metastasen- und Nodalstatus in den pathologischen Befunden wurden als pN0 und M0 gewertet.

Es wurden ausschließlich Patienten mit einem lokalen Exzisionsverfahren oder einer radikalen operativen Tumorresektion als jeweils alleinige Therapie in kurativer Absicht eingeschlossen.

Alle Einschlusspatienten wiesen einen Residualtumorstatus R0 lokal und gesamt auf.

2.3.3 Subgruppenanalyse zu extrakolischen Begleittumorerkrankungen

Patienten mit zusätzlichen synchronen und vor Diagnosestellung bestehenden zusätzlichen extrakolischen Tumorerkrankungen wurden primär nicht ausgeschlossen.

Da You Y.N. et al (2007) einen starken Einfluss von verschiedenen Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben beschrieben, erfolgte eine zusätzliche Subgruppenanalyse innerhalb der Einschlusspatienten um den Einfluss synchroner und vor dem Diagnosezeitpunkt des Rektumkarzinoms bestehenden extrakolischen Tumorerkrankungen auf das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben darzustellen.

2.4 Statistische Analysen

2.4.1 Stetige Variablen

Bei stetigen Variablen wurden in den jeweiligen Gruppen die Mittel- und Medianwerte sowie Standardabweichungen ermittelt. Die Mittelwerte wurden mit dem klassischen t-Test miteinander verglichen. Grundlage für die Beurteilung signifikanter Ergebnisse war ein 95-Prozent-Konfidenzintervall.

2.4.2 Kategoriale Daten

Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf eine signifikante Unabhängigkeit überprüft.

2.4.3 Lineare logistische Regressionsanalysen

Die Abhängigkeit dichotomer abhängiger Zielvariablen gegenüber unterschiedlichen unabhängigen Einflussgrößen wurde zunächst mit univariaten logistischen Regressionsanalysen dargestellt. Der Einfluss verschiedener Variablen wurde durch multivariate Regressionsanalysen berechnet.

Die Berechnung von Odds-Ratios erfolgte durch logistische Regressionsanalysen.

Ein Quotenverhältnis (Odds Ratio; OR) von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied in den Odds gibt. Die Odds der ersten Gruppe sind größer bei einem Wert größer 1 und kleiner bei Werten kleiner 1. Eine Signifikanz ist zum 0,5%-Signifikanz-Niveau gegeben, wenn die 95%-Konfidenzintervalle die 1 nicht umfassen.

2.4.4 Überlebenszeitanalysen

Überlebenszeitanalysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode im ersten Schritt im univariaten Modell bezüglich des Gesamtüberlebens und der rezidivfreien Überlebenszeit berechnet. Mit Hilfe des Log Rank-Tests wurden die Überlebenszeiten von zwei oder mehr Gruppen jeweils miteinander verglichen.

Ergänzend wurden mit der Cox-Proportional-Hazard-Regression Ereignisraten (Hazards) zum Gesamtüberleben und der rezidivfreien Überlebenszeit sowie die Hazard Ratios als Quotienten von Ereignisraten zwischen zwei verschiedenen Patientengruppen mit der Cox-Regression geschätzt. In einem weiteren Schritt wurden weitere Einflussgrößen in multivariaten Modellen eingeschlossen.

2.4.5 Signifikanzniveau

Ein Ergebnis wurde als signifikant ausgewiesen, wenn die p-Werte unter 0,05 lagen.

2.4.6 Statistik-Software

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistik-Software IBM SPSS Statistics Version 20 durchgeführt.

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt wird das Grundkollektiv aller Patienten mit der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms hinsichtlich Patientenzahlen, Patientenalter, Geschlechtsverteilung und Fallverteilung beim Kolon- und Rektumkarzinom dargestellt. Anschließend werden die Rektumkarzinome mit Fallzahlen bei den Tumorgrößen T1 bis T4 und in Bezug auf das Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen in Abhängigkeit zur Tumorgroße beschrieben.

3.1 Patientenkollektiv mit Kolon- und Rektumkarzinomen

In Abbildung 3 ist die Entwicklung des Auswertekollektivs mit der Verteilung der Ein- und Ausschlusspatienten und der Verteilung auf die verschiedenen Therapieformen dargestellt.

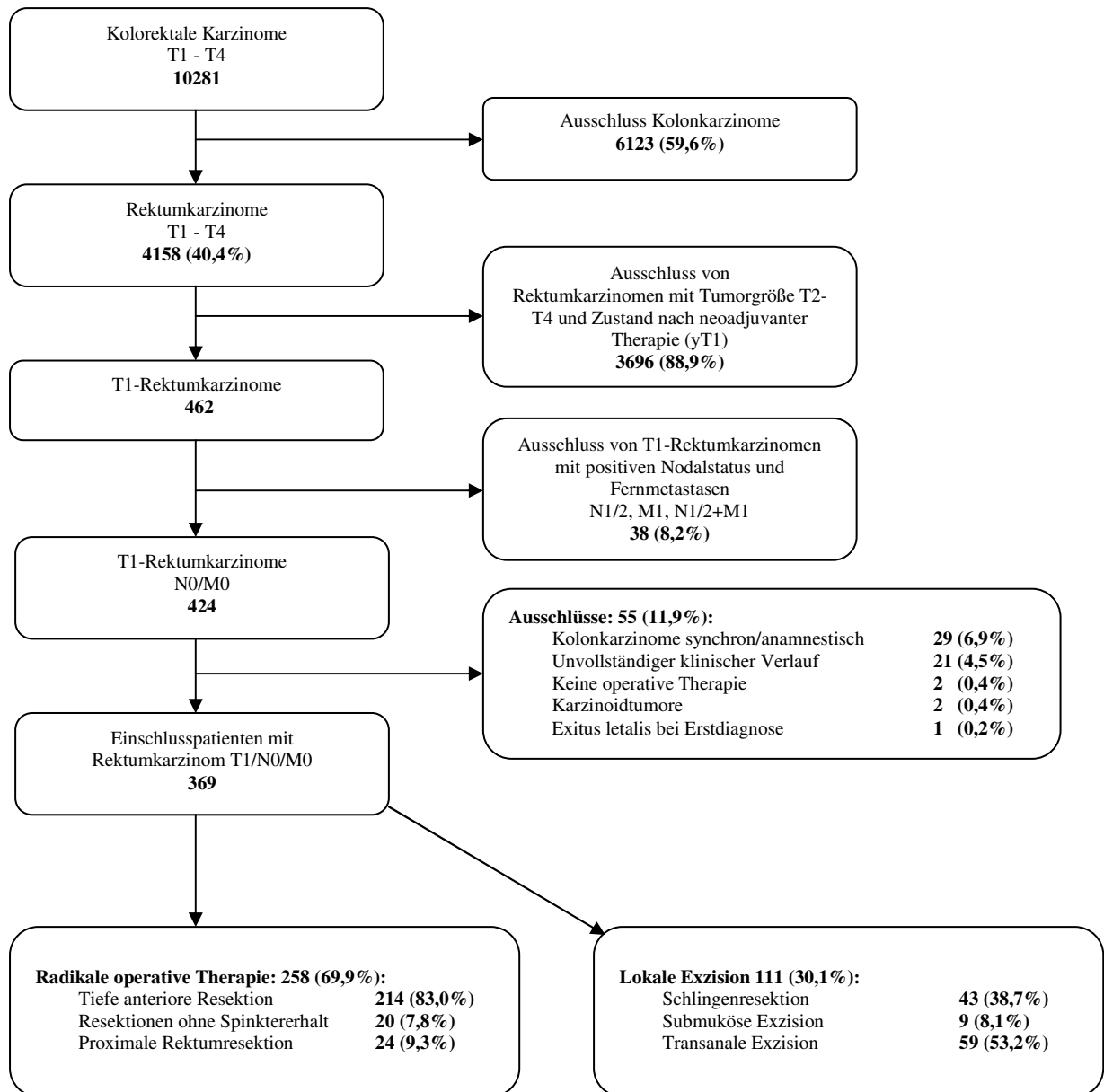


Abbildung 3 Ein- und Ausschlusspatienten

Es wurden im Diagnosezeitraum zwischen 1998 und 2008 durch das Tumorzentrum Regensburg 10281 Patienten mit mindestens einer Tumorerkrankung im Kolon und Rektum erfasst. Der Anteil der Rektumkarzinome lag bei 40,4% (4158 Fälle). Im gleichen Zeitraum wurden 6123 (59,6%) Kolonkarzinome registriert.

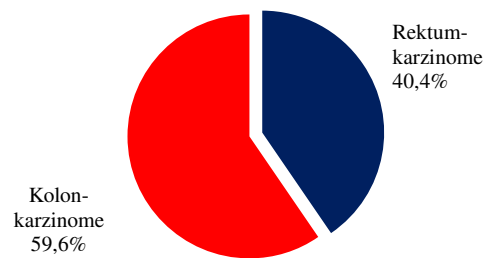


Abbildung 4 Verteilung von Kolon- und Rektumkarzinomen im Diagnosezeitraum von 1998 bis 2008

3.1.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom betrug bei Diagnosestellung 68,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,2 Jahren. Der Altersmedian lag bei 69,0 Jahren.

Patienten mit einem Rektumkarzinom waren mit einem mittleren Alter von 66,2 Jahren (Standardabweichung 11,1 Jahre) jünger als Patienten mit einem Kolonkarzinom mit einem mittleren Alter von 69,3 Jahren. Der Altersmedian beim Kolonkarzinom lag bei 70,4 und beim Rektumkarzinom bei 66,9 Jahren.

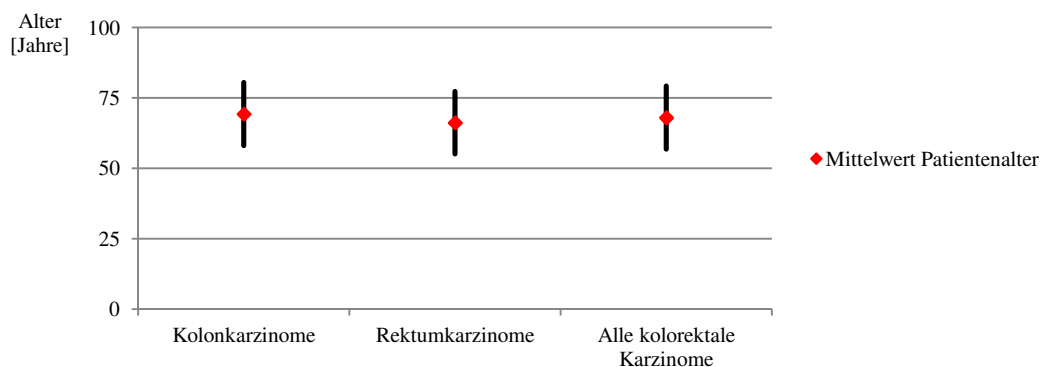


Abbildung 5 Altersmittelwert mit Standardabweichung bei Patienten mit Kolon-, Rektum- und kolorektalen Karzinomen

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Mit einem Anteil von 64,0% (2661 Fälle) erkrankten mehr Männer als Frauen (36,0%, 1497 Fälle) an einem Rektumkarzinom. Beim Kolonkarzinom fällt der Geschlechtsunterschied geringer aus.

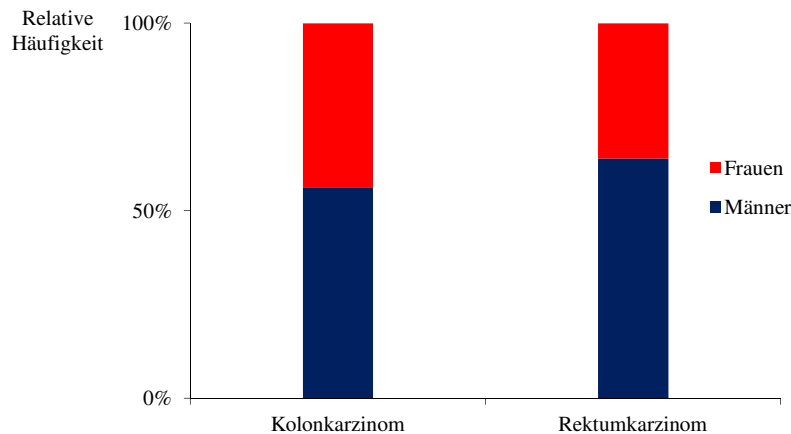


Abbildung 6 Geschlechtsverteilung bei Kolon- und Rektumkarzinomen

3.1.3 Fallzahlen von Rektumkarzinomen nach der Tumorgroße T

Es wurde bei allen Rektumkarzinomen das pathologische TNM-Stadium (pTNM) verwendet. Die Angaben zum klinischen TNM-Stadium (cTNM) waren in der Mehrzahl der Fälle nicht vorhanden.

Es wurden im Diagnosezeitraum zwischen 1998 und 2008 unter 4158 Patienten mit einem Rektumkarzinom 517 (12,4%) pT4-Rektumkarzinome, 2180 (52,4%) pT3- und 999 (24,0%) pT2-Rektumkarzinome registriert.

pT1-Rektumkarzinome machten einen Anteil von 11,1% (462 Fälle) aus.

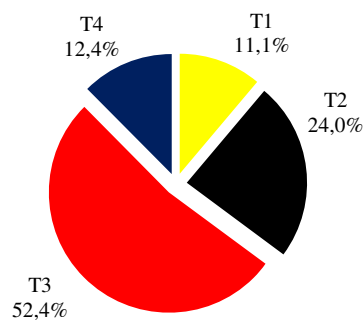


Abbildung 7 Anteil der Tumorgößen T1-T4

3.1.4 Regionäre Lymphknotenmetastasen und Tumorgroße

Das Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen (Nodalstatus N) nimmt mit zunehmender Tumorgroße signifikant zu ($p = 0,001$).

In 1817 Fällen (43,7%) mit einem Rektumkarzinom (T1-T4) lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung regionäre Lymphknotenmetastasen vor.

Beim T1-Rektumkarzinom wurden in 6,9% (32 Fälle) Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Bei T2-Karzinomen wies ein Anteil von 247 (24,7%) Patienten, beim T3-Karzinom 1192 (54,7%) und T4-Karzinom 346 Patienten (66,9%) einen positiven Nodalstatus auf.

Tabelle 8 Abhängigkeit von regionären Lymphknotenmetastasen von der Tumorgroße T

		negativ		positiv		Gesamt		Signifikanz [p-Wert]
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	
Tumorgroße	T1	430	93,1%	32	6,9%	462	100,0%	0,001
	T2	752	75,3%	247	24,7%	999	100,0%	
	T3	988	45,3%	1192	54,7%	2180	100,0%	
	T4	171	33,1%	346	66,9%	517	100,0%	
	Gesamt	2341	56,3%	1817	43,7%	4158	100,0%	

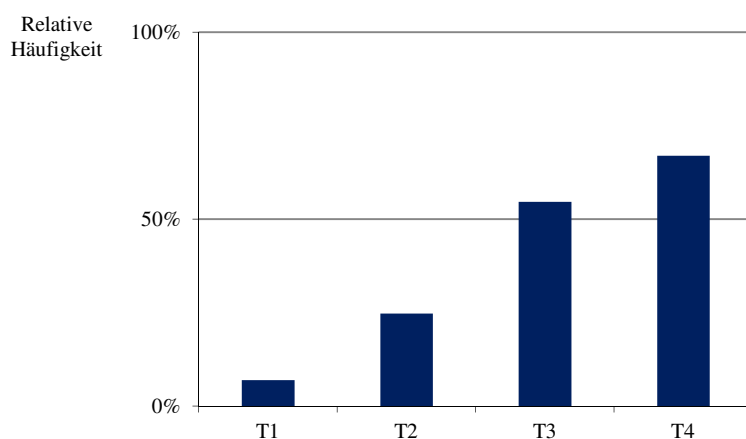


Abbildung 8 Abhängigkeit des Auftretens von regionären Lymphknotenmetastasen von der Tumorgroße T

3.1.5 Fernmetastasen und Tumorgroße

Mit zunehmender Tumorgroße traten signifikant häufiger Fernmetastasen beim Rektumkarzinom auf ($p = 0,001$). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden bei 726 (17,5%) der Fälle Fernmetastasen registriert. 9 (1,9%) Patienten mit der Tumorgroße T1, 45 (4,5%) mit Tumorgroße T2, 462 (21,2%) mit Tumorgroße T3 und 210 (40,6%) Patienten mit einer Tumorgroße T4 wiesen Fernmetastasen auf.

Tabelle 9 Häufigkeit von Fernmetastasen und Tumorgröße

		negativ		positiv		Gesamt		Signifikanz [p-Wert]
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	
Tumorgröße T	T1	453	98,1%	9	1,9%	462	100,0%	0,001
	T2	954	95,5%	45	4,5%	999	100,0%	
	T3	1718	78,8%	462	21,2%	2180	100,0%	
	T4	307	59,4%	210	40,6%	517	100,0%	
	Gesamt	3432	82,5%	726	17,5%	4158	100,0%	

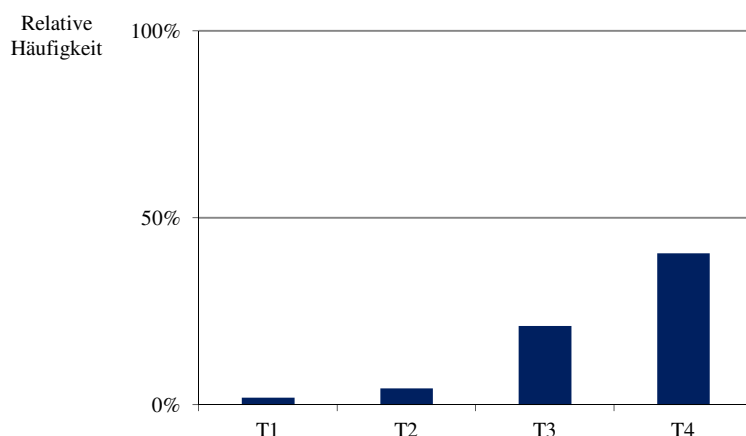


Abbildung 9 Häufigkeit von Fernmetastasen und Tumorgröße

3.2 Patienten mit T1-Rektumkarzinom

Die folgenden Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit einem pT1-Rektumkarzinom (462 Fälle). Karzinome ab einer Tumorgröße T2 und größer sowie Patienten mit neoadjuvanter Therapie (yT1) (3696 Fälle, 88,9%) wurden ausgeschlossen. Ein- und Ausschlusspatienten mit einem T1-Rektumkarzinom wurden hinsichtlich Patienten- und Tumoreigenschaften zusätzlich miteinander verglichen.

3.2.1 Ein- und Ausschlusspatienten

Insgesamt 462 Patienten wurden mit der Diagnose eines T1-Rektumkarzinoms im Zeitraum zwischen 1998 und 2008 durch das Tumorzentrum Regensburg registriert.

3.2.1.1 Regionale Lymphknoten- und Fernmetastasen

In 29 (6,3%) Fällen waren bei Diagnosestellung regionale Lymphknoten- und bei 6 (1,3%) Patienten Fernmetastasen nachweisbar. 3 (0,6%) Patienten wiesen Lymphknoten- und Fernmetastasen in Kombination auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lagen somit bei 9 (1,9%) Patienten mit einem T1-Rektumkarzinom Fernmetastasen vor.

Eine N1-Situation, mit Befall von 1 bis maximal 3 befallenen Lymphknoten, lag bei 28 (6,1%), eine N2-Situation mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten lag bei 4 (0,9%) Patienten vor. In 104 lokal therapierten Fällen, entsprechend 22,5% aller T1-Rektumkarzinomfälle, waren die regionalen Lymphknoten nicht beurteilbar (NX).

Tabelle 10 Regionale Lymphknotenmetastasen beim T1-Rektumkarzinom

	N0		N1 (1-3 pos. Lk.)		N2 (> 3 pos. Lk.)		NX		Gesamt	
	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
Tumorgröße T1	326	70,6%	28	6,1%	4	0,9%	104	22,5%	462	100,0%

Tabelle 11 Fernmetastasen beim T1-Rektumkarzinom

	Negativ (M0)		Positiv (M1)		Gesamt	
	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
Tumorgröße T1	453	98,1%	9	1,9%	462	100,0%

Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem unklaren Nodal- und Fernmetastasenstatus (NX, MX) wurden bei Angabe eines UICC-Stadiums I in den klinischen Unterlagen oder Pathologiebefunden als N0 und M0 gewertet und in die weiteren Auswertungen aufgenommen.

3.2.1.2 Ausschlusskriterien

Neben Patienten mit synchronen Lymphknoten- und Fernmetastasen wurden weitere 29 (6,3%) Fälle aufgrund einer zusätzlichen synchronen und/oder metachronen Tumorerkrankung im kolorektalen Bereich ausgeschlossen. 21 (4,5%) Patienten wiesen einen unvollständigen klinischen Verlauf auf. In 2 (0,4%) Fällen wurde keine operative Therapie vorgenommen und bei 2 weiteren Fällen wurde ein Karzinoidtumor festgestellt. Ein Patient

(0,2%) verstarb unmittelbar nach Diagnosestellung an einer dekompensierten Herzinsuffizienz und wurde ausgeschlossen.

369 (79,9%) Patienten mit einem T1-Rektumkarzinom wurden in die weiteren Auswertungen eingeschlossen.

3.2.1.3 Altersvergleich von Ein- und Ausschlusspatienten

Der Mittelwert des Alters der Einschlusspatienten bei Diagnosestellung war 66,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,0 Jahren. Der Altersmedian lag bei 67,6 Jahren.

Das mittlere Alter der Ausschlusspatienten betrug 67,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,3 Jahren. Der Altersmedian lag bei 70,4 Jahren.

Ein- und Ausschlusspatienten unterschieden sich beim Altersmittelwert nicht signifikant voneinander ($p = 0,35$).

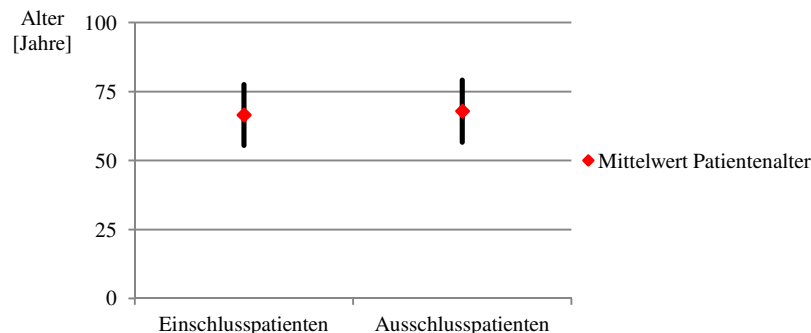


Abbildung 10 Altersmittelwert mit Standardabweichung der Ein- und Ausschlusspatienten

Das in 10-Jahresschritten aufgeteilte Diagnosealter der Ein- und Ausschlusspatienten zeigte bei den Ausschlusspatienten eine leicht erhöhte Patientenzahl in der Alterklasse von 70-79 Jahren. Die Unterschiede in den übrigen Altersklassen von 20-29 und 90-99 Jahren fielen gering aus.

Tabelle 12 Klassiertes Diagnosealter von Ein- und Ausschlusspatienten

		Einschluss		Ausschluss		Gesamt	
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
Diagnosealter (klassiert)	20 - 29	1	0,3%	0	0,0%	1	0,2%
	30 - 39	3	0,8%	1	1,8%	4	0,9%
	40 - 49	27	7,3%	3	5,5%	30	7,1%
	50 - 59	73	19,8%	10	18,2%	83	19,6%
	60 - 69	119	32,2%	12	21,8%	131	30,9%
	70 - 79	108	29,3%	23	41,8%	131	30,9%
	80 - 89	37	10,0%	6	10,9%	43	10,1%
	90 - 99	1	0,3%	0	0,0%	1	0,2%
	Gesamt	369	100,0%	55	100,0%	424	100,0%

3.2.1.4 Vergleich von Ein- und Ausschlusspatienten

In Tabelle 13 werden Ein- und Ausschlusspatienten (Ausschlusskriterien: Syn- und metachrone kolorektale Karzinome, simultane Lymphknoten- und Fernmetastasen, unvollständige klinische Angaben, keine Therapie, Karzinoidkarzinome und neuroendokrine Tumore, Exitus letalis innerhalb von 20 Tagen nach Erstdiagnose), in Bezug auf die Variablen Geschlecht, Tumorlokalisierung innerhalb des Rektums, Grading, Therapie, Residualtumor lokal und gesamt, Lymph- und Venengefäßinvasion miteinander verglichen.

Beim Vergleich vom Geschlecht ($p = 0,074$), Tumorlokalisierung ($p = 0,710$), Lymphgefäßinvasion ($p = 0,132$), Venengefäßinvasion ($p = 0,363$) bestehen keine signifikanten Unterschiede. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Eigenschaften Grading ($p = 0,017$), Therapie, Residualtumor lokal und gesamt ($p < 0,001$) mit tendenziell ungünstigeren Verteilungen bei den Ausschlusspatienten.

Tabelle 13 Univariater Vergleich von Ein- und Ausschlusspatienten

		Einschlusspatienten		Ausschlusspatienten		Gesamt		Signifikanz [p-Wert]
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	
Geschlecht	Männer	215	58,3%	39	70,9%	254	59,9%	0,074
	Frauen	154	41,7%	16	29,1%	170	40,1%	
Lokalisation	Rektum unteres Drittel	62	16,8%	6	10,9%	68	16,0%	0,710
	Rektum mittleres Drittel	73	19,8%	10	18,2%	83	19,6%	
	Rektum oberes Drittel	53	14,4%	7	12,7%	60	14,2%	
	Rektosigmoidaler Übergang	51	13,8%	8	14,5%	59	13,9%	
	Lokalisation o.n.A.	130	35,2%	24	43,6%	154	36,3%	
Grading	G1	41	11,1%	5	9,1%	46	10,8%	0,017
	G2	301	81,6%	42	76,4%	343	80,9%	
	G3	18	4,9%	2	3,6%	20	4,7%	
	Grading o.n.A.	9	2,4%	6	10,9%	15	3,5%	
Therapie	Lokale Exzision	111	30,1%	10	18,2%	121	28,5%	< 0,001
	Radikale Operation	258	69,9%	20	36,4%	278	65,6%	
	Keine Angaben	0	0,0%	25	45,5%	25	5,9%	
Residualtumor lokal	R0	369	100%	37	67,3%	377	88,9%	< 0,001
	R1	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	
	R2	0	0,0%	3	5,5%	3	0,7%	
	R-Status o.n.A.	0	0,0%	15	27,3%	43	10,1%	
Residualtumor gesamt	R0	369	100%	32	58,2%	356	84,0%	< 0,001
	R1	0	0,0%	2	3,6%	6	1,4%	
	R2	0	0,0%	9	16,4%	10	2,4%	
	R-Status o.n.A.	0	0,0%	12	21,8%	52	12,3%	
Lymphgefäßstatus	L0	131	35,5%	17	30,9%	148	34,9%	0,132
	L1	57	15,4%	4	7,3%	61	14,4%	
	Lymphgefäßstatus o.n.A.	181	49,1%	34	61,8%	215	50,7%	
Venengefäßstatus	V0	137	37,1%	15	27,3%	152	35,8%	0,363
	V1	11	3,0%	2	3,6%	13	3,1%	
	Venengefäßstatus o.n.A.	221	59,9%	38	69,1%	259	61,1%	
Gesamt		369	100 %	55	100 %	424	100 %	

3.2.1.5 Synchrone und anamnestische kolorektale Karzinome der Ausschlusspatienten

29 (6,3%) Patienten mit einem T1-Rektumkarzinom wiesen mindestens eine weitere synchrone oder anamnestische Tumorerkrankung im kolorektalen Bereich auf.

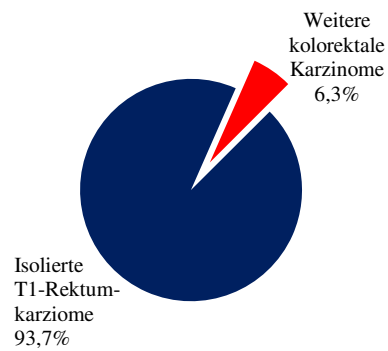


Abbildung 11 Patientenanteil mit mindestens einer weiteren kolorektalen Tumorerkrankung beim T1-Rektumkarzinom

Zusätzliche kolorektale Tumore traten in 8 (27,6%) Fällen im Sigma, in 4 (13,8%) Fällen im Zäkum, 3 (10,3%) im Colon ascendens und in 2 (6,9%) Fällen in der Flexura coli dextra auf. In jeweils einem Fall (3,4%) trat ein weiterer Tumor im Colon transversum, in der Flexura coli sinistra und im Rektosigmoidbereich auf. Bei 7 (24,1%) Patienten fehlte eine exakte Lokalisationsangabe.

3.3 Einschlusspatienten

Nach Abtrennung der Ausschlusspatienten verbleiben 369 Einschlusspatienten im Auswertekollektiv. Im Folgenden werden Patienten-, Tumoreigenschaften und zusätzliche meta- und synchrone extrakolische Tumorerkrankungen der Einschlusspatienten dargestellt.

3.3.1 Geschlecht

Die Gruppe der Einschlusspatienten setzt sich aus 215 (58,3%) Männern und 154 (41,7%) Frauen zusammen.

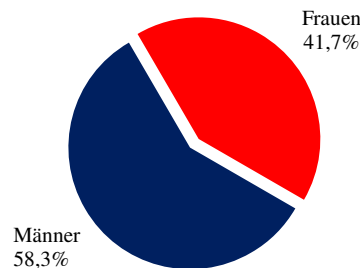


Abbildung 12 Geschlechtsverteilung der Einschlusspatienten

3.3.2 Lokalisation innerhalb des Rektums

In 239 (64,8%) Fällen war eine Angabe zur Tumorlokalisation im Rektum vorhanden. 62 (16,8%) Patienten wiesen ein Karzinom im unteren Rektumdrittel, 73 (19,8%) im mittleren und 53 (14,4%) im oberen Rektumdrittel auf. Im rektosigmoidalen Übergang traten 51 (13,8%) Karzinome auf.

In 130 (35,2%) Fällen waren keine Daten vorhanden. Diese Fälle wurden als „Rektum o.n.A.“ (ohne nähere Angabe) gekennzeichnet. Die ausschließliche Betrachtung der Fälle mit Lokalisationsangabe zeigt, dass in 25,9% der Fälle Tumore im unteren, in 30,5% im mittleren und in 22,2% der Fälle im oberen Rektumdrittel auftraten. Im Rektosigmoid traten 21,1% der Tumore auf. In Abbildung 13 sind in der linken Säule alle Patienten, in der rechten Säule ausschließlich Patienten mit vorhandener Lokalisationsangabe dargestellt.

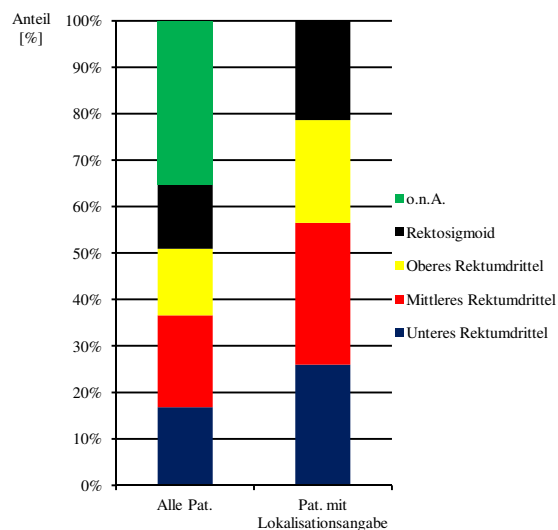


Abbildung 13 Tumorlokalisation innerhalb des Rektums bei allen Patienten (links) und Patienten mit Lokalisationsangabe (rechts)

3.3.3 Grading

Ein Tumorgrading 1 (G1) wurde bei 41 (11,1%) Patienten festgestellt. Bei 301 (81,6%) Patienten lag ein Tumorgrading 2 (G2) vor und 18 (4,9%) Fälle wiesen ein Tumorgrading 3 (G3) auf.

In 9 Fällen, entsprechend 2,4% aller Einschlusspatienten, war keine Angabe zum Tumorgrading vorliegend. Bei Ausschluss dieser Fälle ergibt sich in der Gruppe mit Gradingangabe eine Verteilung von G1 in 11,4%, G2 in 83,6% und G3 in 4,9% der Fälle.

Tabelle 14 Verteilung Tumorgrading

		Anzahl	[%]
Tumorgrading	G1	41	11,1%
	G2	301	81,6%
	G3	18	4,9%
	o.n.A.	9	2,4%
	Gesamt	369	100%

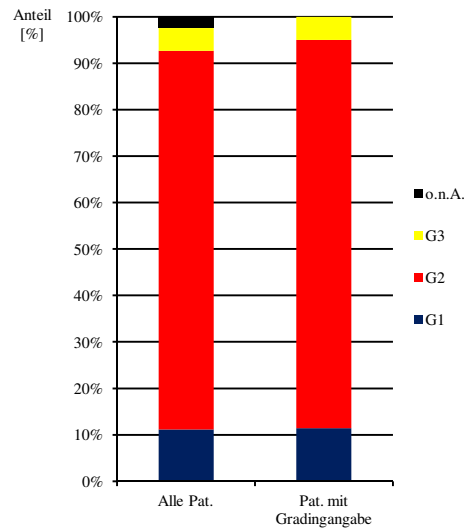


Abbildung 14 Grading bei allen Patienten (links) und ausschließlich Patienten mit Angabe (rechts)

3.3.4 Lymphgefäßinvasion

Bei 131 (35,5%) Fällen wurde keine Lymphgefäßinvasion (L0) nachgewiesen. In 57 (15,4%) Fällen lagen Lymphgefäßinbrüche (L1) vor.

In 181 (49,1%) Fällen waren keine Angaben über den Lymphgefäßstatus (L o.n.A) vorhanden. Bei Einschluss der Patienten mit Angabe des Lymphgefäßstatus zeigt sich eine L0-Situation in 69,7% und eine L1-Situation in 30,3% der Fälle.

Tabelle 15 Verteilung der Lymphgefäßinvasion

		Anzahl	[%]
Lymphgefäßinvasion	L0	131	35,5%
	L1	57	15,4%
	o.n.A.	181	49,1%
	Gesamt	369	100%

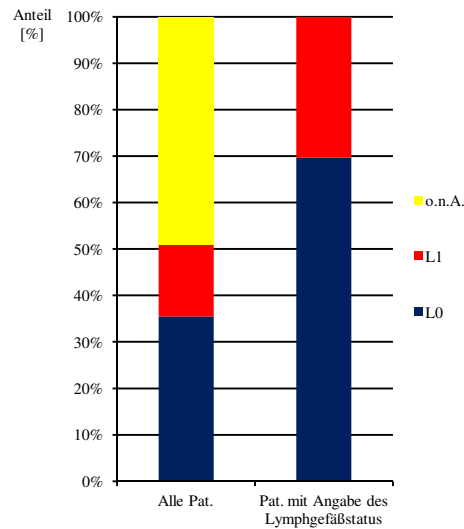


Abbildung 15 Lymphgefäßstatus bei allen Patienten (links) und ausschließlich Patienten mit Angabe (rechts)

3.3.5 Venengefäßinvasion

In 137 (37,1%) Fällen lag keine Venengefäßinvasion (V0) vor. Bei 11 (3,0%) Fällen wurden Venengefäßeinbrüche (V1) nachgewiesen.

In 221 (59,9%) Fällen waren keine Angaben über den Venengefäßstatus (V o.n.A.) vorhanden. Bei Einschluss der Patienten mit Angabe des Venengefäßstatus zeigt sich eine V0-Situation in 92,6% und eine V1-Situation in 7,4% der Fälle.

Tabelle 16 Verteilung der Venengefäßinvasion

		Anzahl	[%]
Venengefäßinvasion	V0	137	37,1%
	V1	11	3,0%
	o.n.A.	221	59,9%
	Gesamt	369	100%

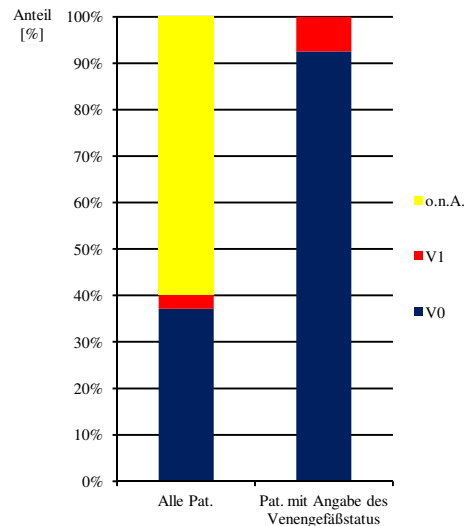


Abbildung 16 Venengefäßstatus bei allen Patienten (links) und ausschließlich Patienten mit Angabe (rechts)

3.3.6 Extrakolische Tumorerkrankungen

Ein Anteil von 15,7% (58 Fälle) der Einschlusspatienten litten vor oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Rektumkarzinoms an extrakolischen Tumorerkrankungen. Insgesamt 311 Patienten (84,3%) waren frei von zusätzlichen extrakolischen Tumorerkrankungen.

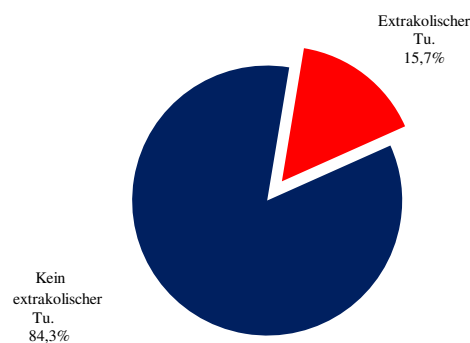


Abbildung 17 Patientenanteil mit zusätzlichen extrakolischen Tumorerkrankungen

3.3.6.1 Zusätzliche Tumorerkrankungen vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms

Bei 26 Patienten (7,0%) lag mindestens ein extrakolischer Begleittumor vor dem Rektumkarzinom vor. Die restlichen 343 Fälle (93,0%) hatten keinen Begleittumor in ihrer Vorgeschichte.

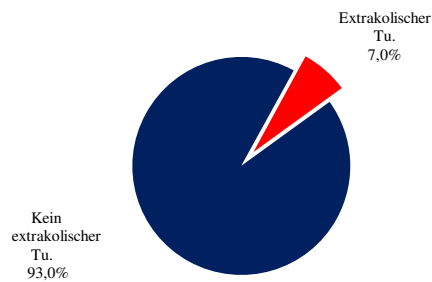


Abbildung 18 Patientenanteil mit einer extrakolischen Tumorerkrankung vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms

Die Tumorerkrankungen traten im Mittel 8,45 Jahre (Median 6,0 Jahre) vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms auf.

Das Prostatakarzinom war mit 8 Patienten, entsprechend 2,2% aller Einschlusspatienten, die häufigste extrakolische Tumorerkrankung. Ein Mammakarzinom kam in 4 Fällen (1,1%) vor. 2 (0,5%) Patienten wiesen ein Urothelkarzinom in ihrer Vorgeschichte auf.

Es traten ferner jeweils in einem Fall ein B-Zell-Lymphom, Bronchialkarzinom, Endometriumkarzinom, Myeloische Leukämie, Nierenzellkarzinom, Ovarialkarzinom, Uteruskarzinom und ein Schilddrüsenkarzinom auf.

Ein zweiter zurückliegender extrakolischer Tumor kam bei 6 Patienten (1,6%) vor.

Es traten in jeweils in einem Fall die Kombination eines Harnblasen- und Prostatakarzinoms, eine myeloische Leukämie und Urothelkarzinom, ein Endometrium- und Ovarialkarzinom, ein Uterus- und Ovarialkarzinom, ein Hypopharynx- und Prostatakarzinom und ein Ovarial- mit einem Urothelkarzinom auf.

Bei 4 Patienten war in den klinischen Angaben bei fehlender Zeitangabe nur ein Vermerk über eine zurückliegende Tumorerkrankung vorhanden. Ein Patient hatte ein 32 Jahre zurückliegendes Uteruskarzinom und litt synchron zum Rektum- an einem Ovarialkarzinom.

In Tabelle 17 werden alle extrakolischen Tumorerkrankungen vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms dargestellt.

Tabelle 17 Extrakolische Tumorerkrankungen vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms

1. extrakolischer Tumor	Anzahl Patienten	Diff. zur Erstdiagnose Rektumkarzinom [Jahre]	2. extrakolischer Tumor	Anzahl Patienten	Diff. zur Erstdiagnose Rektumkarzinom [Jahre]
B-Zell-Lymphom	1	-5			
Bronchialkarzinom	1	-4			
Endometriumkarzinom	1	o.n.A.			
Harnblasenkarzinom	1	-1	Prostatakarzinom	1	-1
Mammakarzinom	4	o.n.A.			
		-25			
		-10			
		-1			
Myeloische Leukämie	1	-10	Urothelkarzinom	1	-14
Nierenzellkarzinom	1	-1			
Ovarialkarzinom	1	-2	Endometriumkarzinom	1	-2
Uteruskarzinom	1	-32	Ovarialkarzinom	1	0 (synchron)
Prostatakarzinom	8	-14			
		-13			
		-10			
		-7			
		-5			
		-4			
		-3			
		-1	Hypopharynxkarzinom	1	o.n.A.
Schilddrüsenkarzinom	1	-11			
Urothelkarzinom	2	o.n.A.			
		- 10	Ovarialkarzinom	1	- 33

3.3.6.2 Synchrone Tumorerkrankungen bei Diagnosestellung des Rektumkarzinoms

Bei Diagnosestellung des Rektumkarzinoms lagen bei 15 Patienten (4,1%) synchrone extrakolische Begleittumorerkrankungen vor.

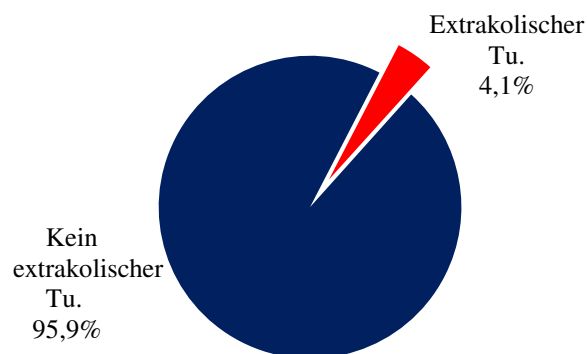


Abbildung 19 Patientenanteil mit synchroner extrakolischer Tumorerkrankung

Begleitend zum Rektumkarzinom traten jeweils in einem Fall ein Bronchialkarzinom, eine chronisch lymphatische und eine chronisch myeloische Leukämie, eine monoklonale Gammopathie, ein neuroendokrines Karzinom, ein Nierenzell- und Ovarialkarzinom, eine prolymphozytäre Leukämie, ein Prostatakarzinom, ein T-Hodgkin-Lymphom und ein Urothelkarzinom auf.

In Tabelle 18 werden alle synchronen extrakolischen Tumorerkrankungen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Rektumkarzioms bestanden, dargestellt. Ein Fall mit einem zurückliegenden Uteruskarzinom und einem synchron zum Rektumkarzinom bestehenden Ovarialkarzinom wurde wiederholt aufgeführt.

Tabelle 18 Patientenanteil mit synchroner extrakolischer Tumorerkrankung

1. extrakolischer Tumor	Anzahl Patienten	Diff. zu Erstdiagnose Rektumkarzinom [Jahre]	2. extrakolischer Tumor	Anzahl Patienten	Diff. zu Erstdiagnose Rektumkarzinom [Jahre]
Bronchialkarzinom	1	0			
Chronisch lymphatische Leukämie	1	0			
Chronisch myeloische Leukämie	1	0			
Monoklonale Gammopathie	1	0			
Neuroendokrines Karzinom	1	0			
Nierenzellkarzinom	1	0			
Ovarialkarzinom	1	0	Uteruskarzinom	1	- 32
Prolymphozytäre Leukämie	1	0			
Prostatakarzinom	1	0			

1. extrakolischer Tumor	Anzahl Patienten	Diff. zu Erstdiagnose Rektumkarzinom [Jahre]	2. extrakolischer Tumor	Anzahl Patienten	Diff. zu Erstdiagnose Rektumkarzinom [Jahre]
T-Non-Hodgkin-Lymphom	1	0			
Urothelkarzinom	1	0			

3.3.6.3 Metachrone Tumorerkrankungen nach Diagnosestellung des Rektumkarzinoms

Nach Erkrankung an einem Rektumkarzinom, entwickelten 18 Patienten, entsprechend 4,9% aller Einschlusspatienten, weitere, metachrone extrakolische Tumorerkrankungen.

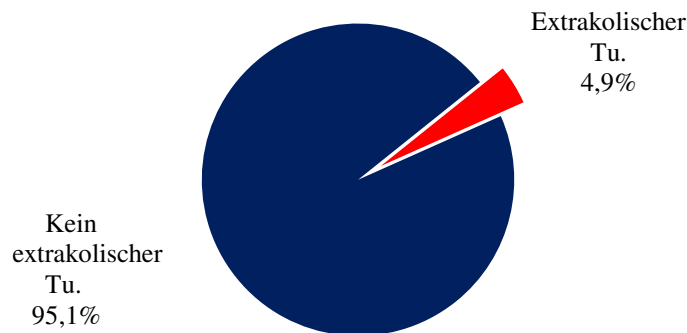


Abbildung 20 Patientenanteil mit metachroner extrakolischer Tumorerkrankung

In 3 (0,8%) Patientenfällen traten ein Bronchial- und in 2 (0,5%) Fällen ein Prostatakarzinom auf.

In jeweils einem Fall kam eine chronisch myeloische Leukämie, ein CUP-Syndrom, ein Glioblastoma multiforme, ein Hypopharynxkarzinom, ein Leberzellkarzinom, ein Magenkarzinom, ein neuroendokrines Karzinom des Magens, ein Nierenzellkarzinom, ein Ovarialkarzinom, ein superfiziell spreitendes Melanom, ein Uteruskarzinom und ein Zungenkarzinom vor.

Bei einem Patienten trat 2 Jahre nach dem Rektumkarzinom ein Bronchialkarzinom und nach 7 Jahren ein Zungenkarzinom auf.

Im Beobachtungszeitraum von 1998 bis 2008 traten metachrone, extrakolische Tumorerkrankungen mit einem Mittelwert von 4,1 Jahren und im Median von 4,0 Jahren auf.

In Tabelle 19 werden alle extrakolischen Tumorerkrankungen, die nach Diagnosestellung des Rektumkarzinoms auftraten, dargestellt.

Tabelle 19 Extrakolische Tumorerkrankungen nach Diagnosestellung des Rektumkarzinoms

1. extrakolischer Tumor	Anzahl Patienten	Diff. zu Erstdiagnose Rektumkarzinom [Jahre]	2. extrakolischer Tumor	Anzahl Patienten	Diff. zu Erstdiagnose Rektumkarzinom [Jahre]
Bronchialkarzinom	3	2			
		4			
		5			
Chronisch myeloische Leukämie	1	9			
CUP	1	2			
Glioblastoma multiforme	1	4			
Hypopharynxkarzinom	1	6			
Leberzellkarzinom	1	4			
Magenkarzinom	1	7			
Neuroendokrines Karzinom des Magens	1	4			
Nierenzellkarzinom	1	1			
Ovarialkarzinom	1	3			
Prostatakarzinom	1	1			
		6			
Superfiziell spreitendes Melanom	1	5			
Uteruskarzinom	1	2			
Zungenkarzinom	1	7	Bronchialkarzinom	1	2

3.4 Therapie des T1-Rektumkarzinoms

Im folgenden Abschnitt werden die unterschiedlichen Therapien, aufgeteilt in radikale Operationsverfahren und lokale Exzisionsarten, beschrieben. Es werden die Eingriffshäufigkeiten mit jährlicher Verteilung dargestellt und Patienten- und Tumoreigenschaften den angewandten Therapieformen gegenübergestellt. In der anschließenden univariaten Analyse werden Zusammenhänge von Patienten- und Tumoreigenschaften und Therapie dargestellt und auf Signifikanz geprüft. In der anschließenden logistischen Regression wird die Odds Ratio für radikale Operationen gegenüber lokalen Exzisionen in Abhängigkeit von Patienten- und Tumoreigenschaften beschrieben.

3.4.1 Häufigkeit radikaler Operationen und lokaler Exzisionen

Es wurden in 111 (30,1%) lokale Exzisionen und in 258 (69,9%) Fällen radikale operative Eingriffe vorgenommen.

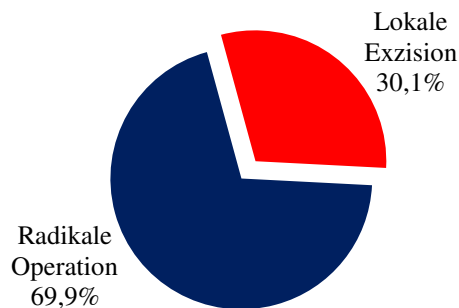


Abbildung 21 Therapie beim T1-Rektumkarzinom

3.4.2 Radikale Operation

Die häufigste Operationsart unter den 258 radikalen Resektionen war mit 214 (82,9%) behandelten Patienten die tiefe anteriore Rektumresektion. In 24 (9,3%) Fällen wurden proximale Resektionsverfahren bei höher sitzenden Rektumkarzinomen durchgeführt. Mit einer Resektion ohne Sphinktererhalt, in Form einer abdominoperinealen oder -perianalen Rektumextirpation, wurden 20 (7,8%) Patienten behandelt.

Tabelle 20 Radikale Eingriffe beim T1-Rektumkarzinom

		Anzahl	[%]
Radikale Operation	Proximale Resektion	24	9,3%
	Tiefe anteriore Rektumresektion	214	82,9%
	Res. ohne Sphinktererhalt	20	7,8%
	Gesamt	258	100,0%

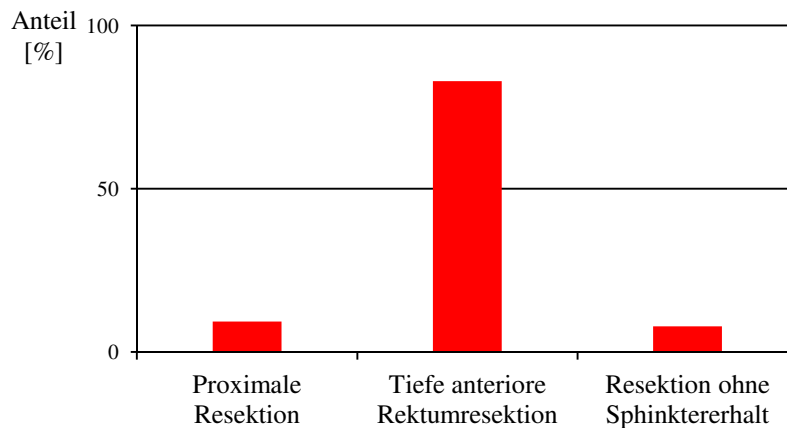


Abbildung 22 Radikale Eingriffe beim T1-Rektumkarzinom

3.4.3 Lokale Exzision

Am häufigsten mit 59 (53,2%) Patienten wurde in dieser Gruppe die transanale Exzision angewandt. Mit einer Schlingenresektion wurden 43 (38,7%) Patienten behandelt und eine submuköse Exzision wurde in 9 (8,1%) Fällen durchgeführt.

Tabelle 21 Lokale Exzisionsverfahren beim T1-Rektumkarzinom

		Anzahl	[%]
Lokale Exzisionen	Schlingenresektion	43	38,7%
	Submuköse Exzision	9	8,1%
	Transanale Exzision	59	53,2%
	Gesamtzahl / Anteil [%]	111	100,0%

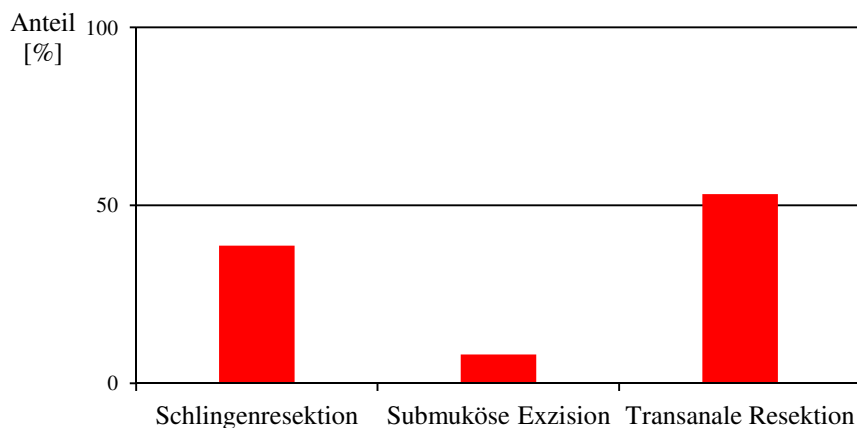


Abbildung 23 Lokale Exzisionsverfahren beim T1-Rektumkarzinom

3.4.4 Jährliche Verteilung der operativen Eingriffe

Im Auswertezeitraum war das Verhältnis der durchgeführten Lokalexzisionen zu den radikal chirurgischen Eingriffen bis auf das Jahr 1998 unverändert gleich. In Tabelle 22 und Abbildung 24 sind die Anteile der Operationszahlen für die lokale Exzision und radikale Operation in den Diagnosejahren zwischen 1998 und 2008 gegenübergestellt.

Tabelle 22 Verteilung von lokaler Exzision und radikaler Operation im Auswertezeitraum von 1998 bis 2008

		Lokale Exzision		Radikale Operation		Gesamt	
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
Diagnose-jahr	1998	11	52,4%	10	47,6%	21	100,0%
	1999	6	21,4%	22	78,6%	28	100,0%
	2000	5	35,7%	9	64,3%	14	100,0%
	2001	4	22,2%	14	77,8%	18	100,0%
	2002	9	31,0%	20	69,0%	29	100,0%
	2003	13	33,3%	26	66,7%	39	100,0%
	2004	19	36,5%	33	63,5%	52	100,0%
	2005	10	19,2%	42	80,8%	52	100,0%
	2006	10	25,0%	30	75,0%	40	100,0%
	2007	14	29,8%	33	70,2%	47	100,0%
	2008	10	34,5%	19	65,5%	29	100,0%
	Gesamt	111	30,1%	258	69,9%	369	100,0%

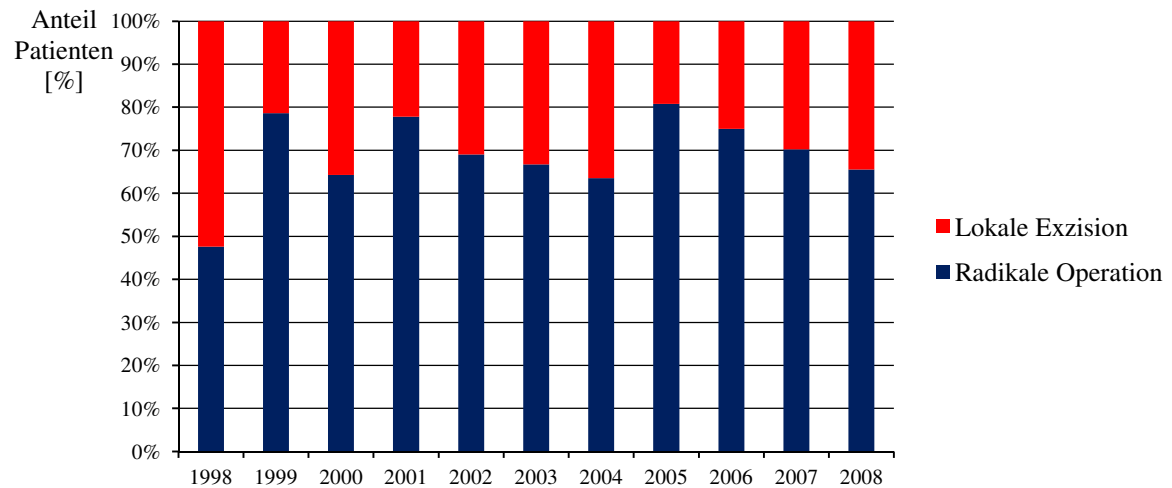


Abbildung 24 Verteilung von lokaler Exzision und radikaler Operation im Auswertezeitraum von 1998 bis 2008

Die Aufteilung nach den verschiedenen operativen Eingriffsarten zeigt, dass unverändert, über den gesamten Auswertezeitraum, am häufigsten die tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt wurde. In deutlich geringerer Zahl wurden von 1998 bis 2008 Resektionen ohne Sphinktererhalt und proximale Rektumresektionen vorgenommen.

In Tabelle 23 ist die jährliche Verteilung der verschiedenen radikalen Eingriffe gegenüber den lokalen Exzisionen dargestellt.

Tabelle 23 Aufteilung der radikalen operativen Eingriffsarten im Auswertezeitraum

		OP-Gruppe									
		Lokale Exzision		Proximale Rektumresektion		Tiefe anteriore Rektumresektion		Res. ohne Sphinktererhalt		Gesamt	
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
Diagnose-jahr	1998	11	52,4%	1	4,8%	8	38,1%	1	4,8%	21	100,0%
	1999	6	21,4%	4	14,3%	17	60,7%	1	3,6%	28	100,0%
	2000	5	35,7%	0	,0%	9	64,3%	0	,0%	14	100,0%
	2001	4	22,2%	1	5,6%	13	72,2%	0	,0%	18	100,0%
	2002	9	31,0%	3	10,3%	16	55,2%	1	3,4%	29	100,0%
	2003	13	33,3%	2	5,1%	22	56,4%	2	5,1%	39	100,0%
	2004	19	36,5%	2	3,8%	28	53,8%	3	5,8%	52	100,0%
	2005	10	19,2%	6	11,5%	29	55,8%	7	13,5%	52	100,0%
	2006	10	25,0%	1	2,5%	27	67,5%	2	5,0%	40	100,0%
	2007	14	29,8%	3	6,4%	28	59,6%	2	4,3%	47	100,0%
	2008	10	34,5%	1	3,4%	17	58,6%	1	3,4%	29	100,0%
	Gesamt	111	30,1%	24	6,5%	214	58,0%	20	5,4%	369	100,0%

3.4.5 Therapie versus Patienten- und Tumoreigenschaften

3.4.5.1 Therapie und Geschlecht

Es wurden 61 (55,0%) Männer und 50 (45,0%) Frauen mit einer lokalen Exzision behandelt. Eine radikale Tumorsektion wurde bei insgesamt 154 (59,7%) Männern und 104 (40,3%) Frauen durchgeführt.

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Anwendung eines lokalen Exzisionsverfahrens oder der Durchführung einer radikalen Operation ($p = 0,398$).

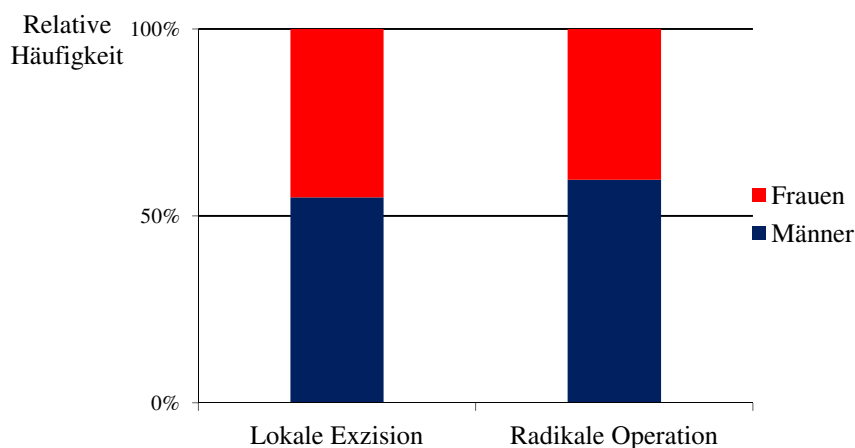


Abbildung 25 Therapie und Geschlecht

3.4.5.2 Therapie und Lokalisation

Tumore mit Sitz im unteren Rektumdrittel wurden in 26 (23,4%), im mittleren in 15 (13,5%) und im oberen Rektumdrittel in 8 (7,2%) Fällen lokal exzidiert. Im Rektosigmoidbereich wurden 10 (9,0%) lokale Exzisionen durchgeführt. In 52 (46,8%) Fällen mit lokaler Exzision war keine Angabe zur Tumorlokalisation vorhanden.

Bei den radikal operierten Patienten befanden sich 36 (14,0%) der Tumore im unteren Rektumdrittel, 58 (22,5%) im mittleren und 45 (17,4%) im oberen Rektumdrittel. Im Rektosigmoid erfolgten 41 (15,9%) aller radikalen Eingriffe.

Nach Bereinigung der Patientenzahlen um die Fälle ohne Angabe der Tumorlokalisation wurden im unteren Rektumdrittel 44,1%, im mittleren 25,4%, im oberen Rektumdrittel 13,6% und im Rektosigmoid 16,9% der Tumore lokal exzidiert. Eine radikale Operation erfolgte bei 20,0% der Fälle im unteren, 32,2% im mittleren und 25,0% im oberen Rektumdrittel und in 22,8% der Fälle im Rektosigmoid.

Der Zusammenhang zwischen Tumorlage innerhalb des Rektums und der angewandten Therapie war hochsignifikant ($p < 0,001$). Tiefer sitzende Tumore wurden deutlich häufiger mit einer lokalen Exzision behandelt. Tumore im mittleren und oberen Rektumdrittel sowie im rektosigmoidalen Übergang wurden mit zunehmender Höhe häufiger radikal operiert.

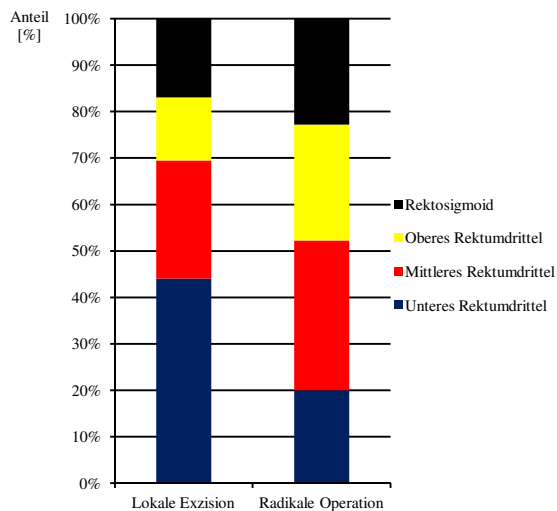


Abbildung 26 Therapie und Tumorlokalisation
(ausschließlich Fälle mit Angabe)

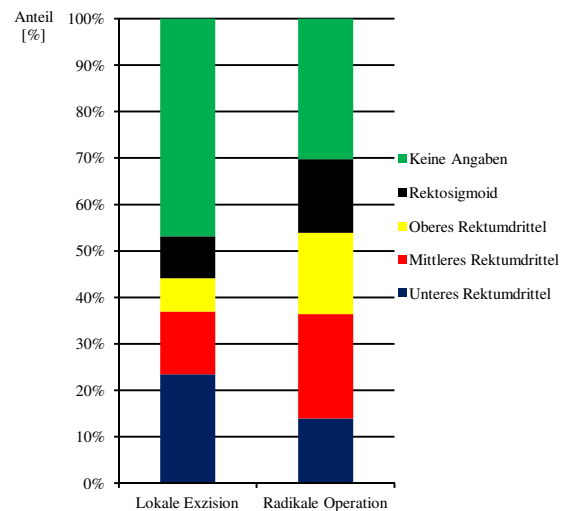


Abbildung 27 Therapie und Tumorlokalisation
(Fälle mit fehlenden Angaben eingeschlossen)

3.4.5.3 Therapie und Grading

Bei den lokalen Exzisionen lag ein Grading 1 bei 18 (16,2%), 2 bei 87 (78,4%) und 3 bei 3 (2,7%) Patienten vor. Eine Nachbehandlung erfolgte in keinem der Fälle mit einem Grading 3.

Bei 3 (2,7%) Tumoren der lokal exzidierten Fälle konnte das Tumorigrading nicht ermittelt werden.

Ein Tumorigrading 1 wurde bei 23 (8,9%), 2 bei 214 (82,9%) und 3 bei 15 (5,8%) der radikal operierten Fälle diagnostiziert.

Bei 6 (2,3%) Patienten mit radikaler Operation wurden keine Angaben zum Tumorigrading dokumentiert.

Werden die Fälle mit fehlendem Grading nicht in die Berechnung einbezogen dann erfolgte eine lokale Exzision bei G1 in 16,7%, G2 in 80,6% und G3 bei 2,8% der Patienten.

Bei den radikal operierten Patienten lag ein Grading 1 in 9,1%, G2 in 84,9% und G3 in 6,0% der Tumorfälle vor.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgrading und Therapie lag nicht vor. ($p = 0,138$).

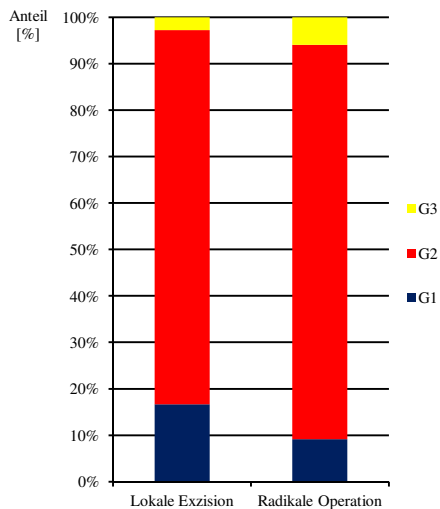


Abbildung 28 Therapie und Tumorgrading
(ausschließlich Fälle mit Angabe)

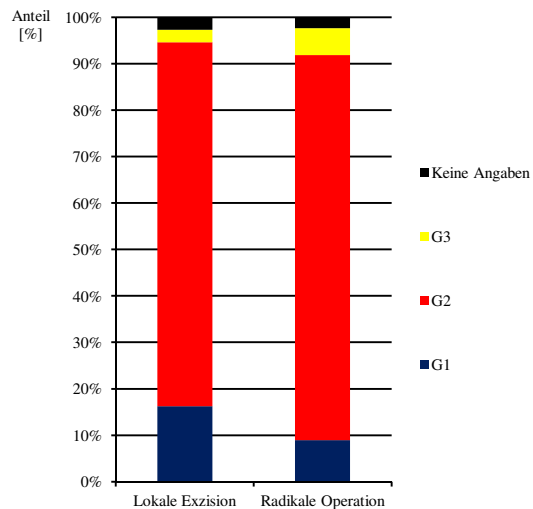


Abbildung 29 Therapie und Tumorgrading
(Fälle mit fehlenden Angaben eingeschlossen)

3.4.5.4 Therapie und Lymphgefäßinvasion

In 46 (41,4%) lokal exzidierten Fällen war keine Lymphgefäßinvasion (L0) nachweisbar.

Bei 12 (10,8%) Patienten lag eine Invasion der Lymphgefäße (L1) vor. 53 (47,7%) Patienten waren ohne Angabe des Lymphgefäßstatus. Werden ausschließlich Patienten mit Angabe berücksichtigt, dann lag ein L0-Status in 79,3% und ein L1-Status in 20,7% der Fälle vor.

In der Gruppe der radikal operierten Patienten lag in 85 (32,9%) eine L0- und in 45 (17,4%) Fällen eine L1-Situation vor. Bei 128 (49,6%) Patienten fehlten die Angaben zum Lymphgefäßbefall. Werden ausschließlich Patienten mit Angabe des Lymphgefäßstatus in die Berechnung aufgenommen, dann lag eine L0-Situation in 65,4% und eine L1-Situation in 34,6% der Fälle vor.

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Lymphgefäßstatus und der durchgeführten Therapie ($p = 0,146$). Dieses Ergebnis hat aber angesichts des hohen Anteiles fehlender Angaben keine Aussagekraft.

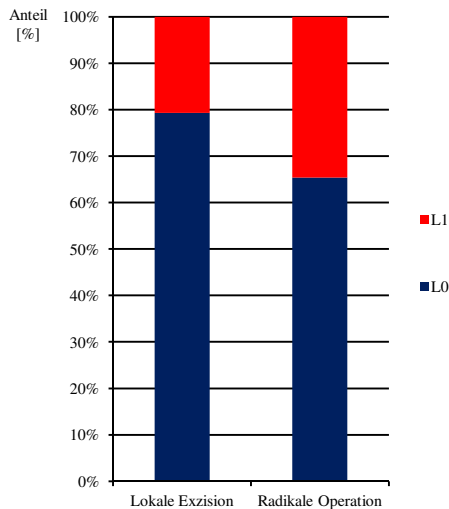


Abbildung 30 Therapie und Lymphgefäßinvasion
(ausschließlich Fälle mit Angaben)

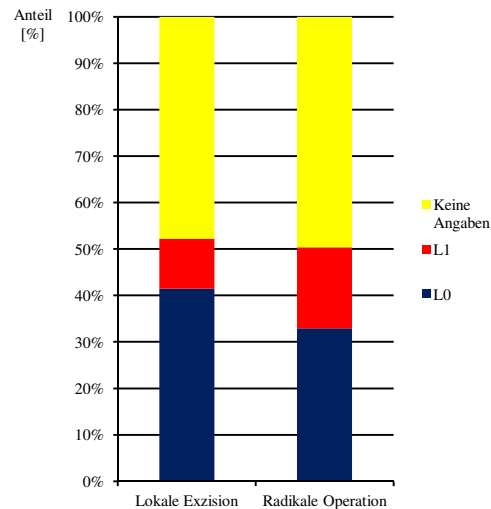


Abbildung 31 Therapie und Lymphgefäßinvasion
(Fälle mit fehlenden Angaben eingeschlossen)

3.4.5.5 Therapie und Venengefäßinvasion

Angaben zur Venengefäßinvasion waren bei lokal exzidierten und radikal operierten Patienten nur in wenigen Fällen vorhanden. Lediglich bei 36 (32,4%) Fällen mit lokaler Exzision und 112 (43,4%) Fällen mit radikaler Operation war eine Angabe vorhanden.

33 (29,7%) Patienten mit einer Lokalexzision wiesen keine Venengefäßinvasion (V0-Status) auf. In 3 (2,7%) Fällen war ein Befall der Venengefäße (V1) nachweisbar.

Werden die Fälle mit fehlender Angabe nicht berücksichtigt, dann lag ein V0-Status in 91,7% und ein V1-Status in 8,3% aller Patienten vor.

Die radikal operierten Patienten wiesen in 104 (40,3%) einen V0- und in 8 (3,1%) Fällen einen V1-Status auf. Werden ausschließlich Patienten mit Angaben zum Venengefäßstatus zur Berechnung herangezogen, dann zeigte sich in 92,9% ein V0- und in 7,1% der Fälle ein V1-Status.

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Status der Venengefäße und der operativen Therapie ($p = 0,139$). Dieses Ergebnis hat aber aufgrund des hohen Anteiles fehlender Angaben zum Venengefäßstatus keine Aussagekraft.

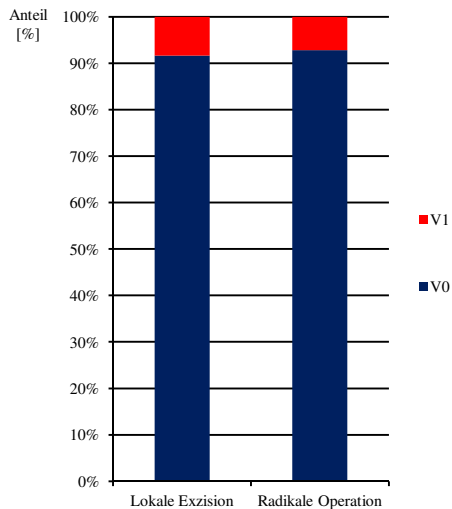


Abbildung 32 Therapie und Venengefäßinvasion
(ausschließlich Fälle mit Angaben)

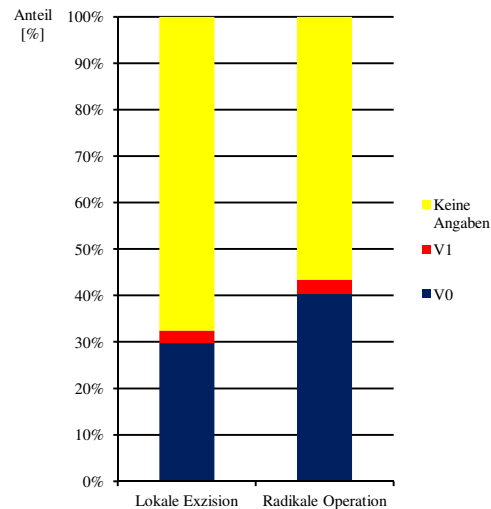


Abbildung 33 Therapie und Venengefäßinvasion
(Fälle mit fehlenden Angaben eingeschlossen)

3.4.5.6 Therapie und Patientenalter

Patienten mit lokaler Exzision waren im Durchschnitt 67,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,2 Jahren alt. In der Gruppe der radikal operierten Patienten lag der Altersdurchschnitt bei 66,0 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,0 Jahren. Der Altersmedian der lokal exzidierten Patienten betrug 67,7 Jahre und der radikal operierten Patienten 67,5 Jahre. Beim Vergleich des Durchschnittsalters ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,214$).

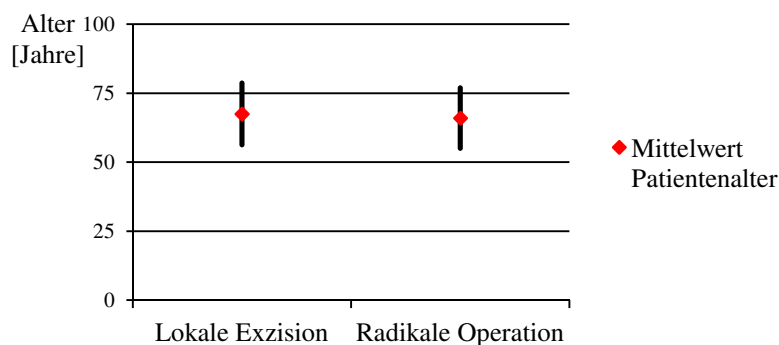


Abbildung 34 Altersmittelwert mit Standardabweichung der lokal exzidierten und radikal operierten Patienten

3.4.5.7 Chi²-Test auf Unabhängigkeit der Therapie von Patienten- und Tumoreigenschaften

Tabelle 24 zeigt die Verteilungen und Signifikanzergebnisse (Chi²-Test) zu Patienten- und Tumoreigenschaften in Abhängigkeit zu lokaler Exzision und radikaler Operation.

Tabelle 24 Chi²-Test zur Therapie, Patienten- und Tumoreigenschaften

		Operation						Signifikanz [p-Wert]
		Lokale Exzision		Radikale OP		Gesamt		
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	
Geschlecht	Männer	61	55,0%	154	59,7%	215	58,3%	0,398
	Frauen	50	45,0%	104	40,3%	154	41,7%	
Lokalisation	Rektum unteres Drittel	26	23,4%	36	14,0%	62	16,8%	< 0,001
	Rektum mittleres Drittel	15	13,5%	58	22,5%	73	19,8%	
	Rektum oberes Drittel	8	7,2%	45	17,4%	53	14,4%	
	Rektosigmoidaler Übergang	10	9,0%	41	15,9%	51	13,8%	
	Lokalisation o.n.A.	52	46,8%	78	30,2%	130	35,2%	
Grading	G1	18	16,2%	23	8,9%	41	11,1%	0,138
	G2	87	78,4%	214	82,9%	301	81,6%	
	G3	3	2,7%	15	5,8%	18	4,9%	
	Grading o.n.A.	3	2,7%	6	2,3%	9	2,4%	
Lymphgefäßstatus	L0	46	41,4%	85	32,9%	131	35,5%	0,146
	L1	12	10,8%	45	17,4%	57	15,4%	
	Lymphgefäßstatus o.n.A.	53	47,7%	128	49,6%	181	49,1%	
Venengefäßstatus	V0	33	29,7%	104	40,3%	137	37,1%	0,139
	V1	3	2,7%	8	3,1%	11	3,0%	
	Venengefäßstatus o.n.A.	75	67,6%	146	56,6%	221	59,9%	
Gesamt		111	100%	258	100%	369	100%	

3.4.5.8 Logistische Regression zur radikalen Operation versus lokalen Exzision

In Tabelle 25 und Abbildung 35 werden die Odds Ratios (OR) für radikale Operationen vs. lokale Exzisionen in Abhängigkeit von Patienten- und Tumoreigenschaften in einer multivariablen Analyse mittels logistischer Regression gegenüber gestellt. Die OR ermöglicht eine Einschätzung des Risikos mit einer radikalen Operation anstelle einer lokalen Exzision behandelt zu werden in Abhängigkeit bestimmter Einflussvariablen.

Beim Geschlecht zeigt sich, dass Frauen seltener mit einer radikalen Operation als Männer behandelt wurden. Die OR zum Vergleich von Frauen und Männern bezüglich einer radikalen Operation gegenüber einer lokalen Exzision lag bei 0,731. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,221$).

Im Vergleich zwischen einer Tumorlokalisation im unteren Rektumdrittel und dem mittleren, oberen Rektumdrittel und dem rektosigmoidalen Übergang zeigte sich, dass mit zunehmender Höhe des Tumorsitzes signifikant häufiger eine radikale Operation durchgeführt wurde. Die OR bei Tumoren im mittleren Rektumdrittel betrug 2,957 ($p = 0,008$), im oberen Rektumdrittel 4,923 ($p = 0,001$) und im rektosigmoidalen Übergang 4,383 ($p = 0,002$) gegenüber den unteren Drittel. Bei fehlender Lokalisationsangabe zeigte sich eine OR von 1,227. Es bestand hier kein signifikanter Unterschied zwischen radikaler Operation und lokaler Exzision ($p = 0,538$).

Gegenüber einem Tumorgrading 1 wurden Karzinome mit einem Grading 2 ($p = 0,021$) und Grading 3 ($p = 0,027$) signifikant häufiger radikal operiert. Die OR einer radikalen Operation anstelle einer lokalen Exzision betrug bei G2 gegenüber G1 2,426 und bei G3 gegenüber G1 5,371. Bei Patienten mit fehlender Gradingangabe gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,345$).

Im Bereich Lymphgefäßinvasion zeigte sich zwar, dass Patienten mit Lymphgefäßeinbrüchen (OR = 4,470, $p = 0,003$) und Patienten ohne Angabe (OR = 5,992, $p < 0,001$) gegenüber Patienten ohne Lymphgefäßeinbrüchen signifikant häufiger operiert wurden. Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Angabe des Lymphgefäßstatus nicht überzubewerten.

Bei der Venengefäßinvasion zeigte sich zwischen dem V0- und V1-Status kein signifikanter Unterschied bezüglich der durchgeführten Therapie ($p = 0,172$). Die OR von V1 gegenüber V0 bezüglich einer radikalen Operation versus lokaler Exzision beträgt 0,326. Patienten ohne Angabe des Venengefäßstatus wurden signifikant häufiger radikal operiert (OR 0,156, $p < 0,001$). Dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahlen mit Angabe des Venengefäßstatus ebenfalls nicht überzubewerten.

Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Therapie ($p = 0,088$).

Tabelle 25 Odds Ratio radikaler Operationen gegenüber lokalen Exzisionen

	Signifikanz [p-Wert]	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht:				
Männer		1,000		
Frauen	0,221	0,731	0,442	1,208
Tumorlokalisation:				
Unteres Rektumdrittel		1,000		
Mittleres Rektumdrittel	0,008	2,957	1,335	6,551
Oberes Rektumdrittel	0,001	4,923	1,894	12,800
Rektosigmoidaler Übergang	0,002	4,383	1,706	11,261
Lokalisation o.n.A.	0,538	1,227	0,640	2,352
Grading:				
G1		1,000		
G2	0,021	2,426	1,143	5,150
G3	0,027	5,371	1,207	23,892
Grading o.n.A.	0,345	2,200	0,429	11,283
Lymphgefäßinvasion:				
L0		1,000		
L1	0,003	4,470	1,689	11,830
Lymphgefäßstatus o.n.A.	< 0,001	5,992	2,442	14,703
Venengefäßinvasion:				
V0		1,000		
V1	0,172	0,326	0,065	1,629
Venengefäßstatus o.n.A.	< 0,001	0,156	0,064	0,378
Alter	0,088	0,981	0,959	1,003

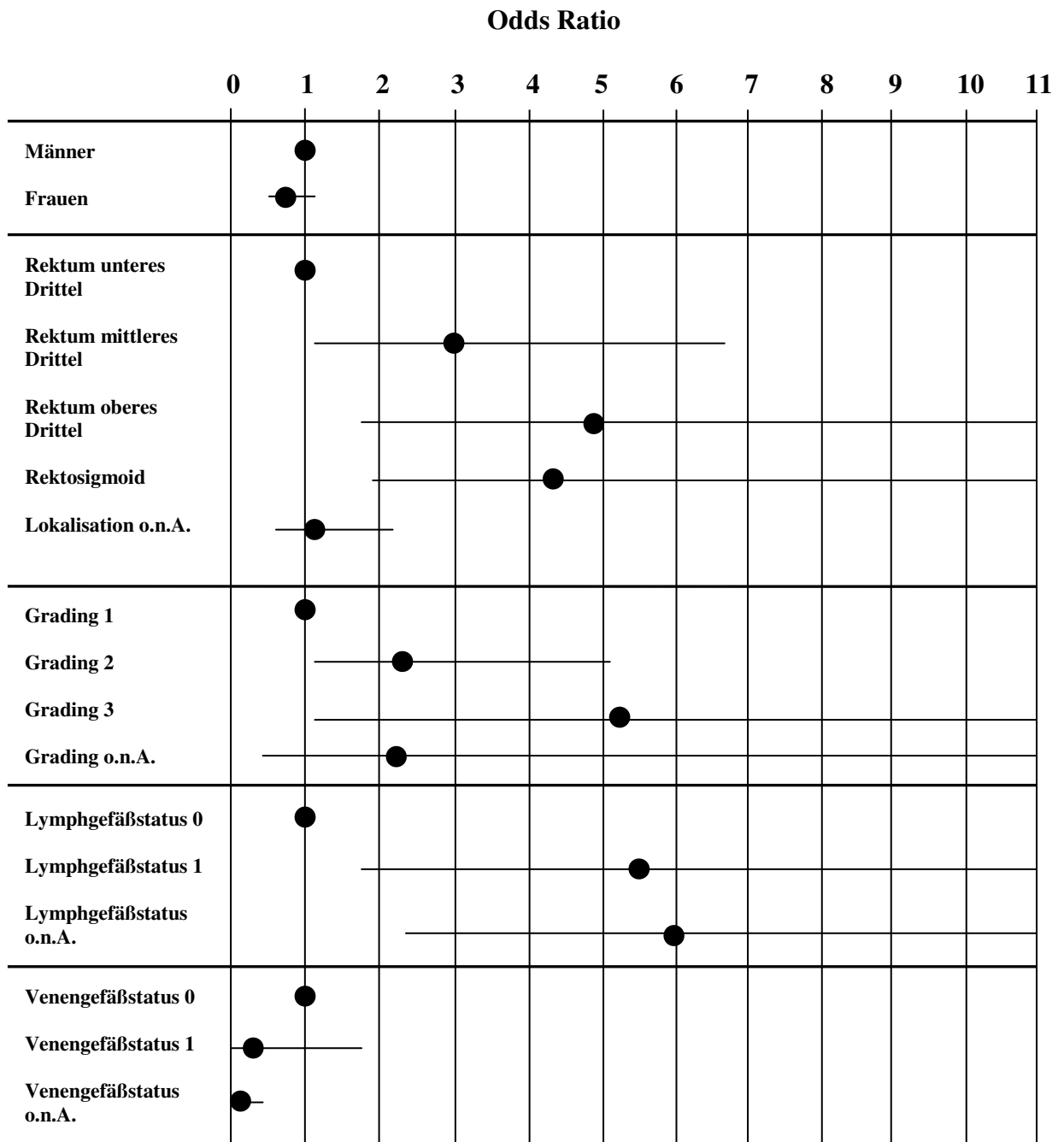


Abbildung 35 Odds Ratio von radikaler Operation versus lokaler Exzision

3.5 Kaplan-Meier-Schätzungen zum Gesamtüberleben

Zur Berechnung des Gesamtüberlebens wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet. Mit Hilfe des Log Rank-Tests wurden die Patientengruppen mit lokaler Exzision und radikaler Operation als primäre Therapie anschließend miteinander verglichen.

3.5.1 Definition Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde als die Zeitspanne, ausgedrückt in Monaten, vom Zeitpunkt der Diagnosestellung des Rektumkarzinoms bis zum Eintreten eines Todesfalls unabhängig von der Todesursache definiert.

3.5.2 Mediane Beobachtungszeit

Die mediane Beobachtungszeit aller bis zum Zeitpunkt des Abgleichs am 30.06.2012 noch lebenden Patienten betrug 80,7 Monate. Für die Berechnung des medianen Follow-ups wurde der inverse Kaplan-Meier verwendet.

3.5.3 Ergebnisse des Log Rank-Tests zum Gesamtüberleben

Für alle radikalen Operationsmodalitäten zusammengefasst liegt das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei 80,0 und nach 10 Jahren bei 57,7%. Für die lokalen Exzisionen fiel das Gesamtüberleben mit 82,1% nach 5 und 63,0% nach 10 Jahren geringfügig besser aus, der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,662$).

Tabelle 26 Log-Rank Test zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie

Operation	Gesamtüberleben 5 / 10 Jahre [%]
Lokale Exzision	82,1 / 63,0
Radikale OP	80,0 / 57,7
Signifikanz (p-Wert)	0,662

In Abbildung 36 werden alle radikalen Operationsmodalitäten in einer Kurve zusammengefasst dargestellt. Zensuren wurden jeweils bei Erreichen des Beobachtungszeitraumes vorgenommen. Jede Kurvenabsenkung entspricht dem Todesfall eines Patienten.

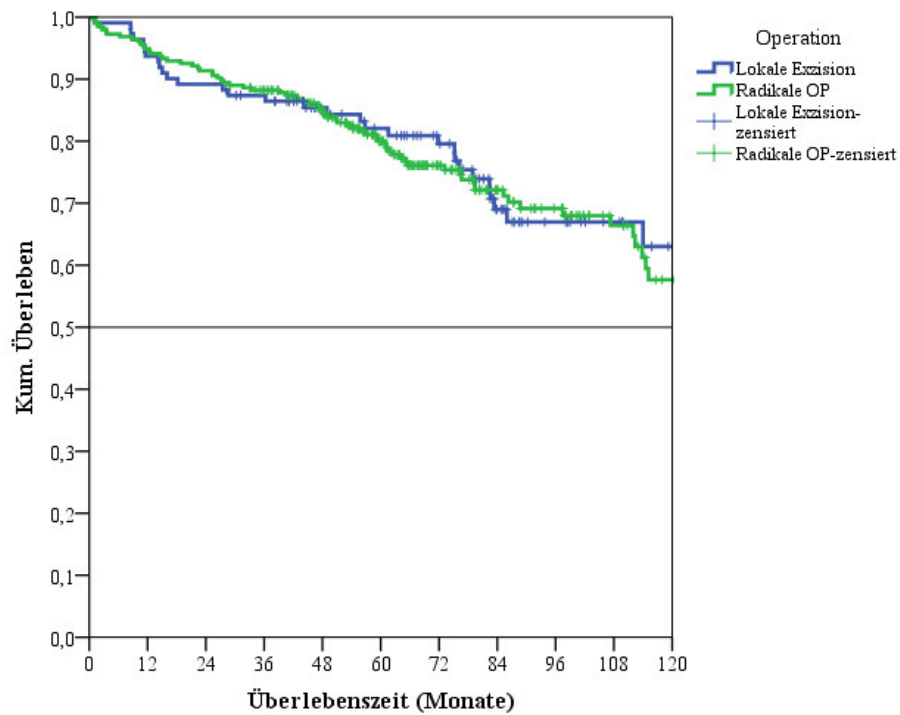


Abbildung 36 Log-Rank Test zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie

3.6 Lokoregionäre- und Fernmetastasenrezidive

Es werden im folgenden Abschnitt alle Tumorrezidive hinsichtlich Häufigkeit, Verteilung von lokoregionären und Fernmetastasenrezidiven, Therapie des Primärtumors, Eigenschaften der Rezidivtumore und die Rezidivtumorthherapie dargestellt. Bezüglich des Auftretens von Rezidiven werden Einschlusspatienten und Ausschlusspatienten mit einem Tumorrezidiv gegenübergestellt.

Rezidivpatienten werden ferner in Bezug auf Tumor-, Patienteneigenschaften und der Therapie mit rezidivfreien Patienten verglichen.

3.6.1 Definition lokal-, lokoregionäres und Fernmetastasenrezidiv

Als Tumorrezidiv wurden lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasenrezidive gewertet wenn keine Hinweise für eine metachron aufgetretene, weitere Tumorerkrankung vorlagen. Die Diagnose des Tumorrezidivs wurde histologisch gesichert.

Als Lokalrezidiv wurde ein im postoperativen Verlauf aufgetretener Tumor im kleinen Becken mit Beziehung zum primären Operationsgebiet definiert.

Als regionäres Lymphknotenrezidiv wurde der Befall eines oder mehrerer Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des tumortragenden Rektumabschnitts definiert. Zusammen werden diese als lokoregionäre Rezidive bezeichnet.

3.6.2 Lokoregionäre- und Fernmetastasenrezidive

Zwischen 1998 und 2008 traten insgesamt 23 (6,2%) lokoregionäre und distale Rezidive auf. Der Großteil der Patienten (346 Fälle, 93,7%) war bis Ende des Auswertzeitraumes rezidivfrei.

Tabelle 27 Lokoregionäre- und Fernrezidive zwischen 1998 und 2008

		Anzahl	[%]
Rezidiv	Ja	23	6,3%
	Nein	346	93,7%
	Gesamt	369	100%

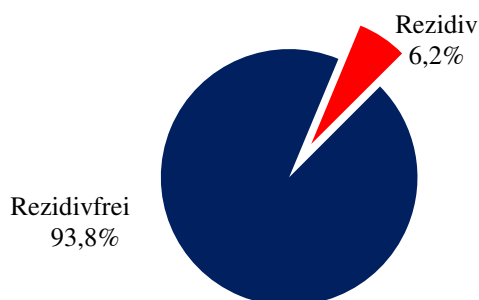


Abbildung 37 Anteil aller lokoregionären Rezidive und Fernrezidive

3.6.2.1 Kaplan-Meier Schätzer für Gesamtrezidivraten

Die nach den Kaplan-Meier Schätzer berechnete Rezidivrate nach lokaler Exzision betrug nach 5 und 10 Jahren jeweils 8,5%. Nach radikaler Operation lag die Rezidivrate nach 5 Jahren bei 6,1% und nach 10 Jahren bei 6,8%. Der Unterschied zwischen beiden Therapien war statistisch nicht signifikant ($p = 0,602$).

Tabelle 28 Gesamtrezidivraten nach dem Kaplan-Meier Schätzer

Operation	Rezidivrate 5 Jahre [%]	Rezidivrate 10 Jahre [%]
Lokale Exzision	8,5	8,5
Radikale OP	6,1	6,8
Signifikanz (p-Wert)	0,602	

3.6.3 Fallverteilung von lokoregionären- und Fernmetastasenrezidiven

8 Patienten, entsprechend 2,2% aller Einschlusspatienten, entwickelten innerhalb von 10 Jahren ein lokoregionäres Rezidiv. Ein Fernmetastasenrezidiv trat im selben Zeitraum in 11 (3,0%) Fällen auf. In 4 (1,1%) Fällen traten ein lokoregionäres Rezidiv und ein Fernmetastasenrezidiv in Kombination auf.

Tabelle 29 Rezidivarten

Lokoregionäres Rezidiv		Fernmetastasenrezidiv		Lokoregionäres Rezidiv / Fernmetastasenrezidiv		Gesamt		Rezidivfrei		Gesamt	
Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
8	2,2%	11	3,0%	4	1,1%	23	6,3%	346	93,7%	369	100%

3.6.4 Patienten mit lokoregionärem Rezidiv

Als lokoregionäre Rezidive wurden alle Rezidive innerhalb des kleinen Beckens definiert, ausgehend vom Primärtumor und/oder den regionären Lymphknoten. Es traten im gesamten Patientenkollektiv 8 (2,2%) lokoregionäre Rezidive auf.

In 4 (1,1%) Fällen wurde eine Schlingenresektion, in jeweils einem Fall (0,3%) eine Vollwandexzision und proximale Rektumresektion und in 2 (0,5%) Fällen eine tiefe anteriore Rektumresektion als Primärtherapie durchgeführt.

Die Rezidive traten zwischen 4 und 45 Monaten auf. Der Mittelwert betrug 22,5 und der Median 18 Monate.

3.6.4.1 Kaplan-Meier Schätzer für lokoregionäre Rezidivraten

Nach lokaler Exzision lag die lokoregionäre Rezidivrate berechnet mit dem Kaplan-Meier Schätzer, nach 5 und 10 Jahren jeweils bei 7,3%. Nach radikaler Operation zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse mit 1,7% nach 5 und 2,4% nach 10 Jahren ($p = 0,03$).

Tabelle 30 Lokoregionäre Rezidivraten nach dem Kaplan-Meier Schätzer

Operation	Lokoregionäre Rezidivrate 5 Jahre [%]	Lokoregionäre Rezidivrate 10 Jahre [%]
Lokale Exzision	7,3	7,3
Radikale OP	1,7	2,4
Signifikanz (p-Wert)	0,03	

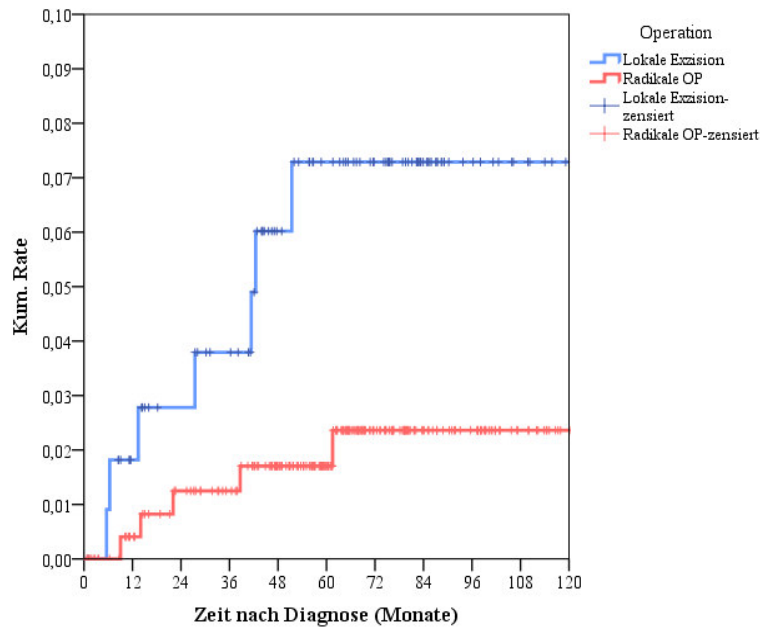


Abbildung 38 Lokoregionäre Rezidivrate in Abhängigkeit von der Therapie

3.6.4.2 Tumoreigenschaften der lokoregionären Rezidive

In 6 Fällen lag eine Tumorgöße T3 vor. Ein Patient wies ein lokoregionäres Rezidiv mit einer T2-Größe auf. Ein regionäres Lymphknotenrezidiv (N1-Situation) lag in 2 Fällen vor. Ein Patient wies mehr als 3 befallene Lymphknoten (N2-Situation) auf. Alle lokoregionären Rezidive mit vorhandener Angabe (7 Rezidivpatienten) wiesen ein Tumorgrading 2 auf.

In 7 Fällen fehlte die Angabe zum Lymph- und Venengefäßbefall. Bei einem Patienten wurde ein L1- und V0-Status beschrieben.

Bei einem weiteren Patienten fehlten die Angaben zum TNM-Status des lokoregionären Rezidivs vollständig.

Die Mehrzahl der Patienten (5 Fälle) hatte keine Angabe zur exakten Lokalisation des Rezidivs im Rektum. In den übrigen 3 Fällen trat ein lokoregionäres Rezidiv im Bereich des mittleren Rektums auf.

3.6.4.3 Alter und Geschlecht der Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv

Von einem lokoregionärem Rezidiv waren insgesamt 6 Frauen und 2 Männer betroffen.

Das durchschnittliche Alter lag bei 70,9 Jahren, der Altersmedian lag bei 74,5 Jahren.

3.6.5 Patienten mit Fernmetastasenrezidiv

In 11 Fällen, entsprechend 3,0% aller Patienten, traten im Krankheitsverlauf nach Primärtherapie in kurativer Absicht Fernrezidive auf.

Als Fernrezidiv wurden alle Rezidive außerhalb des kleinen Beckens definiert.

Die Fernrezidive traten in einem Zeitraum von 6 bis 44 Monaten nach Primärtherapie auf. Der Mittelwert betrug 26,6, der Median 25,0 Monate.

In 2 Fällen kamen Lungen- und in 2 weiteren Fällen Lebermetastasen vor. Bei einem Patienten wurde ein Fernrezidiv im Unterbauchbereich ohne nähere Angaben beschrieben.

In 2 Fällen traten im Verlauf Lungen- und Lebermetastasen in Kombination auf. Bei jeweils einem Patienten traten Lungenmetastasen in Kombination mit Metastasen in den regionären Lymphknoten, Skelett- und Beckenbereich auf. In einem Fall wurde ein Fernrezidiv im Ovar festgestellt.

In einem Fall mit einer Lungenmetastase nach 34 Monaten wurde als initiale Therapie eine Vollwandexzision vorgenommen. In den 10 übrigen Fällen mit einem Fernrezidiv im Krankheitsverlauf wurde als Primärtherapie eine tiefe anteriore Rektumresektion vorgenommen.

3.6.5.1 Kaplan-Meier Schätzer für Fernmetastasenrezidivraten

Die Fernmetastasenrate, berechnet nach dem Kaplan-Meier Schätzer, betrug nach 5 und 10 Jahren nach lokaler Exzision jeweils 3,2%. Nach radikaler Operation lag die Rezidivrate bei 4,8% nach 5 und bei 5,4% nach 10 Jahren. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht ($p = 0,391$). Aufgrund der geringen Fallzahlen ist dieses Ergebnis nicht überzubewerten.

Tabelle 31 Fernmetastasenrezidivraten nach dem Kaplan-Meier Schätzer

Operation	Fernmetastasenrezidiv- rate 5 Jahre [%]	Fernmetastasenrezidiv- rate 10 Jahre [%]
Lokale Exzision	3,2	3,2
Radikale OP	4,8	5,4
Signifikanz (p-Wert)	0,391	

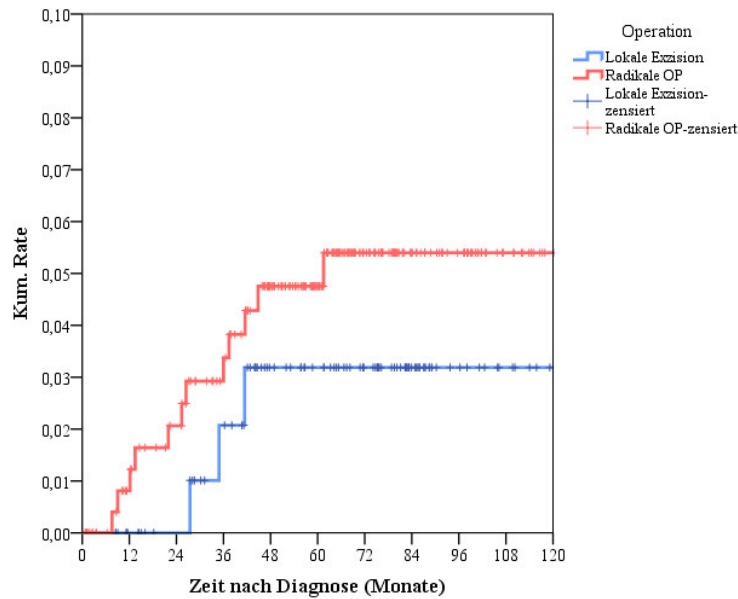


Abbildung 39 Fernmetastasenrezidivrate in Abhängigkeit von der Therapie

3.6.5.2 Alter und Geschlecht der Patienten mit Fernmetastasenrezidiv

Das mittlere Alter der Patienten mit einem Fernrezidiv lag bei 56,3 Jahren (Median 55,0 Jahre).

Es waren 6 Frauen und 5 Männer von einem Fernrezidiv betroffen.

3.6.5.3 Therapie der Fernmetastasenrezidive

Es wurde in 3 Fällen eine Chemotherapie in kurativer Intention und in einem Fall eine palliative Chemotherapie durchgeführt.

Ein Patient erhielt eine Radiochemotherapie in kurativer Absicht. Bei einem weiteren Patienten erfolgte eine Lebersegmentresektion in Kombination mit einer Radiochemotherapie. 2 Patienten erhielten eine palliative Radiochemotherapie.

Ein Patient mit Lungenmetastase wurde mit einer Lungenlappenresektion und ein weiterer Patient mit einer Metastase im Unterleibsbereich mit einer Dünndarmteilresektion und Adnektomie behandelt.

Eine Patientin mit Fernrezidiv im Ovar erhielt eine Hysterektomie und Adnektomie.

3.6.6 Patienten mit lokoregionärem und Fernmetastasenrezidiv

In 4 Fällen, entsprechend 1,1% aller Patienten, kamen ein lokoregionäres- und ein Fernrezidiv kombiniert im Verlauf nach der Primärtherapie vor.

Bei allen Patienten traten die lokoregionären- und Fernmetastasenrezidive synchron auf. Die Rezidive traten zwischen 8 und 61 Monaten und durchschnittlich nach 33 Monaten auf. Der Median betrug 32 Monate.

In 2 Fällen wurde als Primärtherapie eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt. In einem Fall wurde als Primärtherapie eine Vollwandexzision und in einem weiteren Fall eine transanale Resektion veranlasst.

3.6.6.1 Tumoreigenschaften der lokoregionären Rezidive

In 3 Fällen waren keine Angaben zum TNM-Status vorhanden. Bei einem Patienten trat ein lokoregionäres Rezidiv mit einer Tumorgroße T3 ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen und einem Grading 2 auf.

Bei 3 Patienten war das Rezidiv im mittleren Rektumbereich lokalisiert. In einem Fall war keine Lokalisationsangabe vorhanden.

3.6.6.2 Therapie der lokoregionären Rezidive

Bei 2 Patienten wurde eine palliative Radiochemotherapie durchgeführt. Bei den restlichen Patienten wurde jeweils eine abdominoperineale Rektumresektion veranlasst. Ein Patient wurde dabei mit einer neoadjuvanten, ein weiterer Patient mit einer postoperativen Radiochemotherapie behandelt.

3.6.6.3 Eigenschaften der Fernmetastasenrezidive

Ein Patient wies eine Metastase in der Lunge, ein weiterer Patient in der Leber auf. In einem Fall traten Fernrezidive in den regionären Lymphknoten, Leber, Lunge und Knochen kombiniert auf. Bei einem Patienten entwickelten sich Metastasen in den regionären Lymphknoten und der Leber.

3.6.6.4 Therapie der Fernmetastasenrezidive

In 2 Fällen wurde eine palliative Radiochemotherapie veranlasst. In einem Fall wurde eine Lebersegmentresektion in Kombination mit einer palliativen Chemotherapie durchgeführt.

In einem Fall waren keine Therapieangaben bezüglich der Fernmetastase vorhanden.

Nr.	Alter	SEX	Primärtherapie	Rezidiv Rektum	TNM-Kategorie Rezidiv-Tumor	Diff. Primärther./ Lokalrezidiv [Mon.]	Rezidivtherapie	Metachrone Metastase(n)	Diff. Primärther./ Metachrone Metastase(n) [Mon.]	Therapie. metachrone Metastase(n)
Patienten mit lokoregionären Rezidiv										
1	76	F	Schlingenresektion Polyp	Rektum o.n.A.	T3N2M0G2R2	41	APR	Keine		
2	60	M	Schlingenresektion Polyp	Rektum mittleres Drittel	T2N1M0G2R0	5	TAR	Keine		
3	81	F	Schlingenresektion Polyp	Rektum mittleres Drittel	T3N0G2R0	4	TAE	Keine		
4	48	F	Schlingenresektion Polyp	Rektum o.n.A.	T3N2G2R0	45	TAR, postop. RCT	Keine		
5	67	M	TAR	Rektum o.n.A.	T3N0M0G2L1V0	38	APR, postop. RCT	Keine		
6	79	F	TAR	Rektum o.n.A.	T3N0G2	22	RT pall.	Keine		
7	73	F	Proximale Rektumresektion	Rektum o.n.A.	o.n.A.	13	TAR	Keine		
8	83	F	Vollwandexzision	Rektum Mittleres Drittel	T3M0N0	12	APR	Keine		
Patienten mit Fernrezidiv										
9	57	F	Vollwandexzision	Nein				Lunge	34	CT
10	47	M	TAR	Nein				Leber	12	Pall. CT
11	65	M	TAR	Nein				Lunge	21	Lungenlappenres.
12	55	F	TAR	Nein				Leber, Lunge	6	CT
13	52	M	TAR	Nein				Lunge, Becken	36	Pall. RCT
14	63	F	TAR	Nein				Lunge, Knochen	41	CT
15	53	M	TAR	Nein				Leber	25	Lebersegmentres., postop. RCT
16	60	F	TAR	Nein				Lunge, Leber	13	Pall. RCT
17	46	M	TAR	Nein				Regionäre LK, Lunge	25	RCT
18	71	F	TAR	Nein				Unterbauch	44	Dünndarmteilres. Adnektomie, Ureterolyse
19	50	F	TAR	Nein				Ovar	36	Hysterektomie, Adnektomie
Patienten mit lokoregionären- und Fernrezidiv:										
19	68	M	TAR	Rektum unteres Drittel	o.n.A.	61	Pall. RCT	Regionäre LK, Leber, Lunge, Knochen	61	Pall. RCT
20	74	M	Vollwandexzision	Rektum o.n.A.	T3N0M0G2	39	APR mit TME, postop. RCT	Lunge	27	o.n.A.
21	41	F	TAR	Rektum mittleres Drittel	o.n.A.	11	APR mit neoadj. RCT	Leber	8	Lebersegmentres. Pall. CT
23	68	F	TAE	Rektum mittleres Drittel	o.n.A.	37	Pall. RCT	Regionäre LK, Leber	36	Pall. RCT

Tabelle 32 Rezidivpatienten innerhalb des Auswertzeitraumes von 1998 bis 2008

TAR = Tiefe anterior Resektion, TAE = Transanale Exzision, APR = Abdominoperineale Exzision, TME = Totale mesorektale Exzision,
 RCT = Radiochemotherapie, CT = Chemotherapie, LK = Lymphknoten, pall. palliativ, o.n.A. = ohne nähere Angaben

3.6.7 Rezidive bei Ein- und Ausschlusspatienten

Tabelle 33 Verteilung der Rezidive bei Ein- und Ausschlusspatienten beim T1-Rektumkarzinom

		Einschlusspatienten		Ausschlusspatienten		Gesamt		Signifikanz [p-Wert]
Rezidiv	ja	23	6,2%	3	5,5%	26	6,1%	0,822
	nein	346	93,8%	52	94,5%	398	93,9%	
	Gesamt	369	100,0%	55	100,0%	424	100,0%	

In der Gruppe der Ausschlusspatienten traten 3 (5,5%) Rezidive auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Rezidivhäufigkeit zwischen Ein- und Ausschlusspatienten ($p = 0,822$).

3.6.8 Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von Operationsmodalitäten, Patienten- und Tumoreigenschaften

Im folgenden Abschnitt werden die Operationsmodalitäten, Patienten- und Tumoreigenschaften gegenüber den Rezidiv- und Nichtrezidivfällen beschrieben. In der univariaten Analyse wird der Einfluss der oben genannten Variablen auf das Auftreten von Rezidiven dargestellt.

3.6.8.1 Primärtherapie

In 8 Fällen, entsprechend 7,2% aller Patienten mit lokaler Exzision, trat nach lokaler Exzision ein Rezidiv auf. Bei den radikal operierten Patienten entwickelten 15 Patienten (5,8%) ein Rezidiv. Der Zusammenhang zwischen Therapie und Rezidiv war im χ^2 -Test statistisch nicht signifikant ($p = 0,612$).

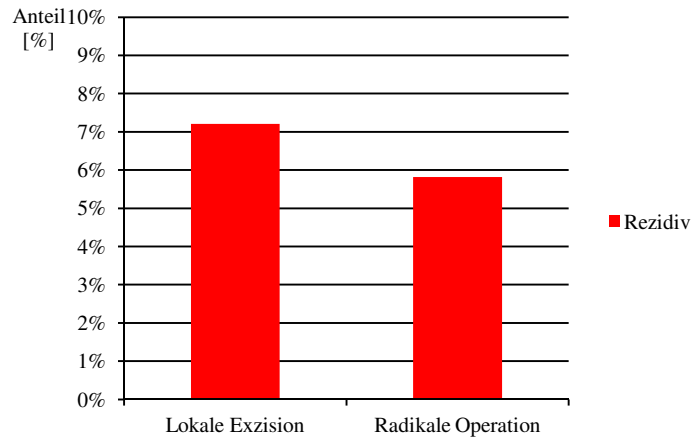


Abbildung 40 Therapie und Anteil der Rezidivpatienten

3.6.8.2 Alter

Das durchschnittliche Alter aller Patienten mit einem Rezidiv lag bei 62,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,2 Jahren. Der Altersmedian betrug 63,0 Jahre. Patienten ohne Rezidiv waren mit einem mittleren Alter von 66,7 (Standardabweichung 10,9 Jahre) und einem Altersmedian von 67,7 Jahren geringfügig älter. Der Altersunterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,10$).

Tabelle 34 Patientenalter und Rezidive

		Anzahl	Anteil [%]	Mittelwert [Jahre]	Standardabweichung [Jahre]	Median [Jahre]	Signifikanz [p-Wert]
Rezidiv	ja	23	6,2%	62,8	12,2	63,0	0,10
	nein	346	93,8%	66,7	10,9	67,7	
	Gesamt	369	100,0%	66,5		67,6	

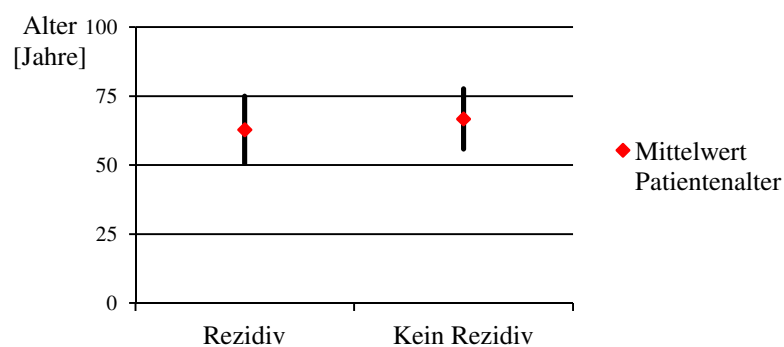


Abbildung 41 Durchschnittsalter mit Standardabweichung von Patienten mit und ohne Rezidiv

3.6.8.3 Geschlecht

Es trat bei 14, entsprechend 9,1% aller Frauen und bei 9 (4,2%) Männern ein Tumorrezidiv auf ($p = 0,055$).

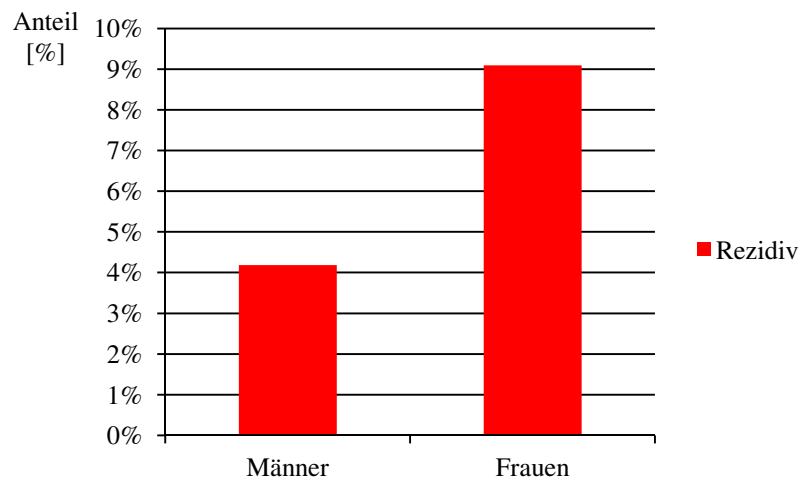


Abbildung 42 Anteil von Männer und Frauen mit Rezidiv

3.6.8.4 Lokalisation des Primärtumors

Bei einem Karzinom im unteren und mittleren Rektumdrittel trat bei jeweils 4 (6,5%) Patienten ein Rezidiv auf. Im oberen Rektumdrittel entwickelten 2 Patienten (3,8%) im Verlauf ein Rezidiv. Ein Patient (2,0%) mit einem Tumor im Rektosigmoid erlitt ein Rezidiv. In 130 Fällen aller Einschlusspatienten war keine Lokalisationsangabe vorhanden. In 12 (9,2%) dieser Fälle wurde ein Tumorrezidiv beschrieben. Es bestand kein signifikanter Unterschied im χ^2 -Test ($p = 0,813$).

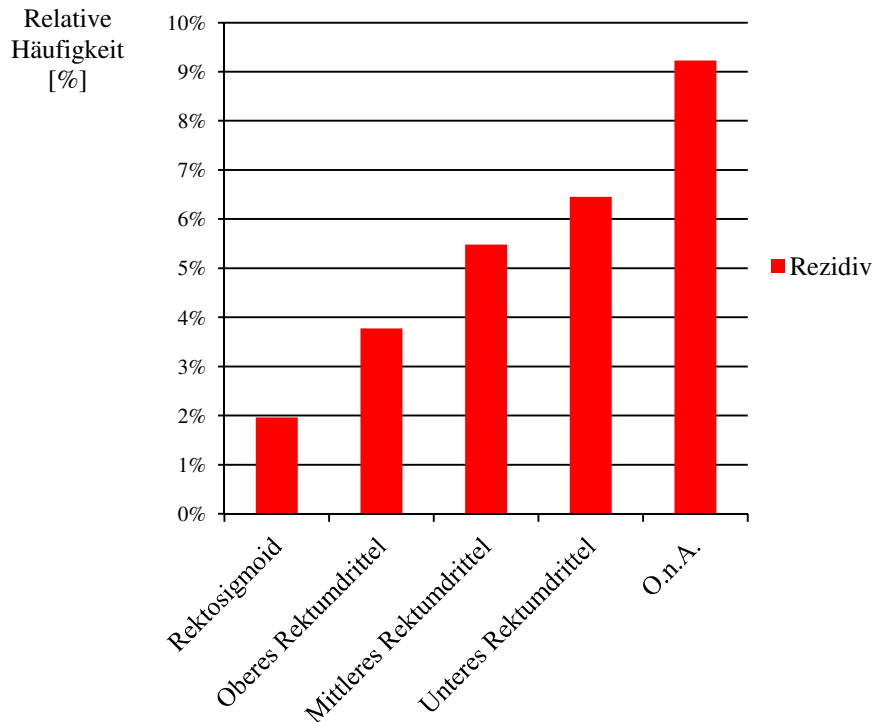


Abbildung 43 Tumorlokalisation innerhalb des Rektums und Rezidivhäufigkeit

3.6.8.5 Grading des Primärtumors

Bei Grading 1 entwickelte ein (2,4%) Patient ein Rezidiv. Bei 18 (6,0%) der Patienten mit einem Rezidiv wies der Primärtumor ein Grading 2 auf. In 2 (11,1%) Rezidivfällen lag ein Grading 3 vor. Bei 2 (22,2%) Rezidivpatienten lag keine Angabe zum Grading des primären Rektumkarzinoms vor.

Das Tumorgrading hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit ($p = 0,126$).

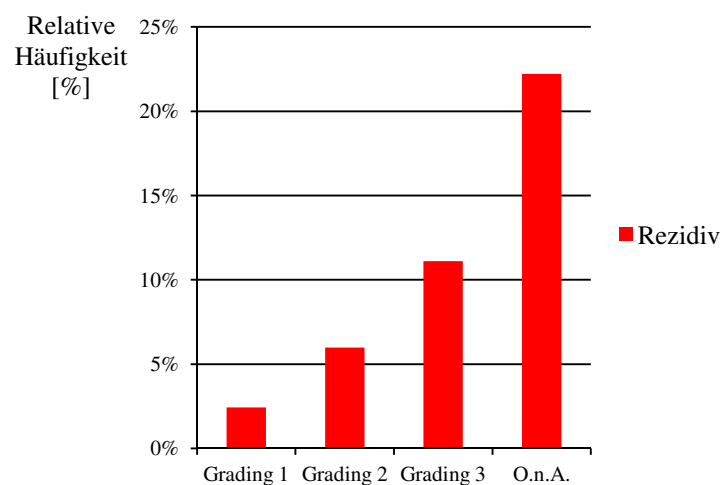


Abbildung 44 Tumorgrading und Rezidivhäufigkeit

3.6.8.6 Lymphgefäßinvasion

Bei fehlenden Lymphgefäßbefall (L0-Status) entwickelte ein (0,8%) Patient von insgesamt 131 Patienten ein Rezidiv. Bei nachgewiesener Lymphgefäßinvasion kam es in 4 (7,0%) von insgesamt 57 Fällen zu einem Rezidiv. In 181 Fällen fehlte die Angabe zum Lymphgefäßstatus. Es traten in dieser Patientengruppe in 18 (9,9%) Fällen Rezidive auf. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Auftreten von Rezidiven bei Patienten ohne Angaben zum Lymphgefäßstatus ($p = 0,004$).

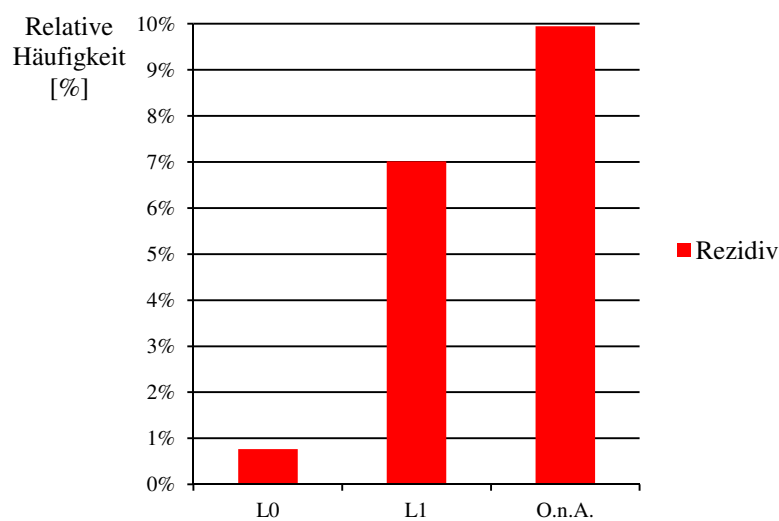


Abbildung 45 Lymphgefäßinvasion und Rezidivhäufigkeit

3.6.8.7 Venengefäßinvasion

Bei 137 Patienten ohne Venengefäßinvasion kam es in 4 (2,9%) Fällen zu einem Rezidiv. Bei den 11 Patienten mit Venengefäßinvasion entwickelte sich kein Rezidiv. Die meisten Patienten (221 Fälle) hatten keine Angabe zum Venengefäßstatus. In 19 (8,6%) Fällen wurde in dieser Patientengruppe ein Rezidiv beschrieben. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Venengefäßinvasion und Rezidivhäufigkeit ($p = 0,067$).

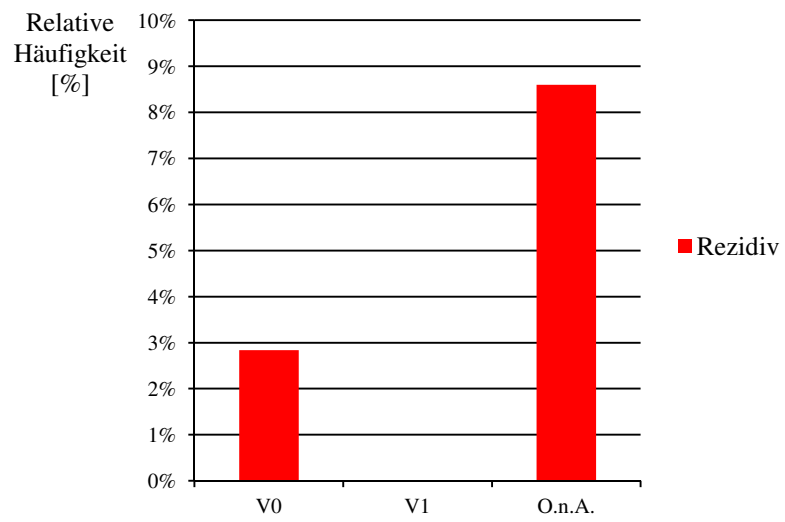


Abbildung 46 Venengefäßinvasion und Rezidivhäufigkeit

3.6.8.8 Chi²-Test auf Unabhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von Patienten- und Tumoreigenschaften

Zusammenfassung der Fallzahlen, Anteile und Chi²-Testergebnisse zu Patienten- und Tumoreigenschaften in Abhängigkeit vom Rezidivstatus.

Tabelle 35 Chi²-Test auf Unabhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von Patienten- und Tumoreigenschaften

		Rezidiv		Kein Rezidiv		Gesamt		Signifikanz
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	[p – Wert]
Geschlecht	m	9	39,1%	206	59,5%	215	58,3%	0,055
	w	14	60,9%	140	40,5%	154	41,7%	
Therapie	Lokale Exzision	8	34,8	103	29,8	111	30,1%	0,612
	Radikale Operation	15	65,2	243	70,2	258	69,9%	
Lokalisation	Unteres Rektumdrittel	4	17,4%	58	16,8%	62	16,8%	0,813
	Mittleres Rektumdrittel	4	17,4%	69	19,9%	73	19,8%	
	Oberes Rektumdrittel	2	8,7%	51	14,7%	53	14,4%	
	Rektosigmoid	1	4,3%	50	14,5%	51	13,8%	
	O.n.A.	12	52,2%	118	34,1%	130	35,2%	
Grading	G1	1	4,3%	40	11,6%	41	11,1%	0,126
	G2	18	78,3%	283	81,8%	301	81,6%	
	G3	2	8,7%	16	4,6%	18	4,9%	
	O.n.A.	2	8,7%	7	2,0%	9	2,4%	
Lymphgefäßinvasion	L0	1	4,3%	130	37,6%	131	35,5%	0,004
	L1	4	17,4%	53	15,3%	57	15,4%	
	O.n.A.	18	78,3%	163	47,1%	181	49,1%	
Venengefäßinvasion	V0	4	17,4%	133	38,4%	137	37,1%	0,067
	V1	0	0,0%	11	3,2%	11	3,0%	
	O.n.A.	19	82,6%	202	58,4%	221	59,9%	
Gesamt		23	100,0%	346	100,0%	369	100,0%	

3.6.9 Operationsmodalität und Rezidive

8 (7,2%) Patienten mit lokaler Exzision entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv.

In der Gruppe der Patienten mit proximaler Rektumresektion trat in einem Fall (4,2%) ein lokoregionäres Rezidiv auf. Bei tiefer anteriorer Rektumresektion kam es in 2 (0,9%) Fällen zu einem lokoregionärem und in 12 (5,6%) Fällen zu einem Fernrezidiv.

In der Gruppe der Patienten mit Resektion ohne Sphinktererhalt trat kein Rezidiv auf.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen operativen Eingriffen in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs ($p = 0,612$).

Tabelle 36 Operationsmodalität und Auftreten von Rezidiven

		Lokale Exzision		Proximale Rektumresektion		Tiefe anteriore Rektumresektion		Res. ohne Sphinktererhalt		Signifikanz [p-Wert]
		Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	
Rezidive	Lokalrezidiv	5	4,5%	1	4,2%	2	0,9%	0	0,0%	0,612
	Fernrezidiv*	3	2,7%	0	0,0%	12	5,6%	0	0,0%	
	Rezidivfrei	103	92,8%	23	95,8%	200	93,5%	20	100,0%	
	Gesamt	111	100,0%	24	100,0%	214	100,0%	20	100,0%	

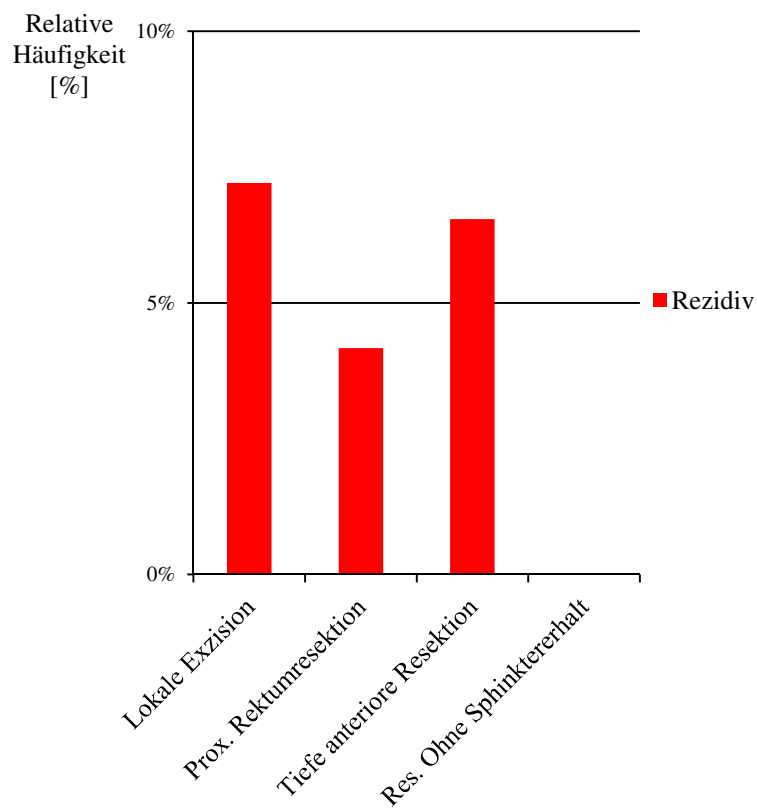


Abbildung 47 Operationsmodalität und Rezidive

3.7 Rezidivfreie Überlebenszeit und Therapie

Die Berechnung der rezidivfreien Überlebenszeit erfolgte, analog zum Gesamtüberleben, unter Verwendung des Kaplan-Maier-Verfahrens. Die lokalen Exzisionen wurden mit Hilfe des Log Rank-Tests mit den radikalen Operationen verglichen.

3.7.1 Definition rezidivfreie Überlebenszeit

Die rezidivfreie Überlebenszeit wurde definiert als Zeitraum nach Erstdiagnose des Rektumkarzinoms bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, einem Fernrezidiv oder dem Versterben eines Patienten.

3.7.2 Ergebnisse des Log Rank-Tests zur rezidivfreien Überlebenszeit

Lokale Exzisionen wiesen im Log Rank-Test im Vergleich zu den radikalen Operationen keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,881$). Die rezidivfreie Überlebenszeit betrug nach 5 Jahren für lokale Exzisionen 75,3 und für radikale Operationen 78,2% auf. Nach 10 Jahren lag die rezidivfreie Überlebenszeit 60,3 für lokale Exzisionen und 57,3% für radikale Operationen.

Tabelle 37 Log Rank-Test für die rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie

Therapie	Rezidivfreie Überlebenszeit 5 / 10 Jahre [%]
Lokale Exzision	75,3 / 60,3
Radikale OP	78,2 / 57,3
Signifikanz [p-Wert]	0,881

Abbildung 46 zeigt die rezidivfreie Überlebenszeit lokaler Exzisionen und radikaler Operationen. Am Ende des Beobachtungszeitraumes erfolgte eine Zensur. Jede Absenkung der Kurve entspricht dem Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod eines Patienten.

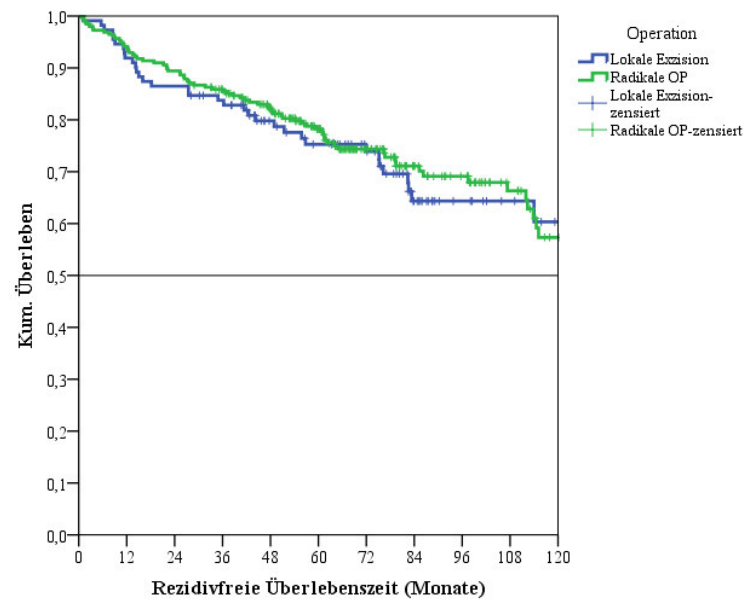


Abbildung 48 Log Rank-Test für die rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie

3.8 Rezidivfreie Zeit und Therapie

3.8.1 Definition rezidivfreie Zeit

Die rezidivfreie Zeit wurde als Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des Rektumkarzinoms und dem Auftreten eines Rezidivs definiert.

3.8.2 Ergebnisse des Log Rank-Tests zur rezidivfreien Zeit

Die lokale Exzision führte im Verhältnis zur radikalen Operation häufiger zu Rezidiven, der Unterschied war im Log Rank-Test statistisch nicht signifikant. Beim zeitlichen Auftreten der Rezidive traten bei beiden Therapien keine Unterschiede auf. In Abbildung 49 wird die rezidivfreie Zeit dargestellt. Die radikalen Operationen wurden in einer Kurve zusammengefasst dargestellt. Bei Auftreten eines Rezidivs kommt es zu einem Anstieg der Kurve. Zensuren wurden jeweils am Ende der Beobachtungszeit und bei Eintreten eines Todesfalls vorgenommen.

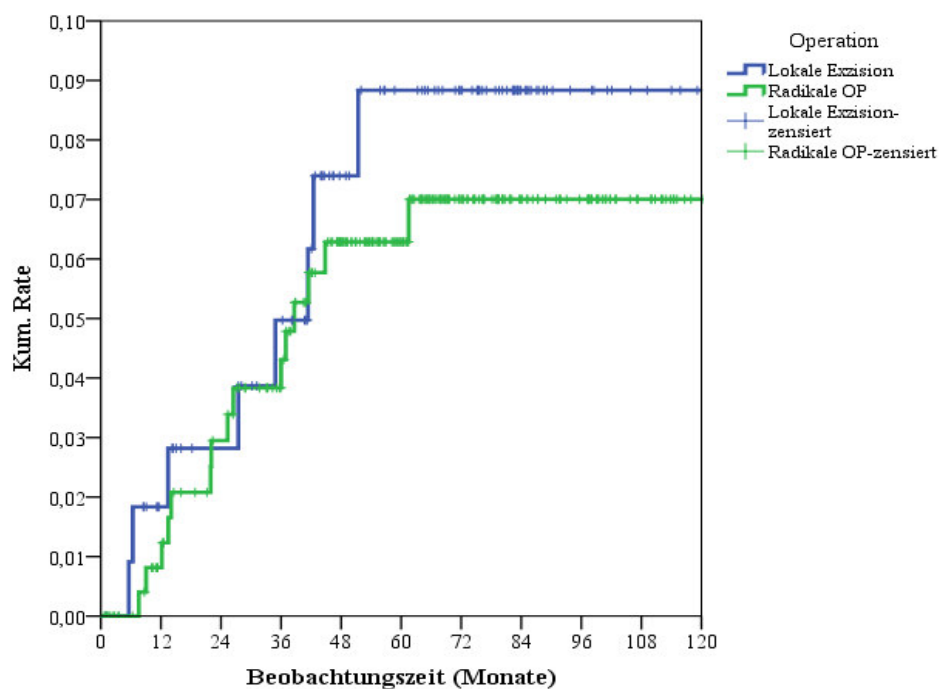


Abbildung 49 Rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit von der Therapie

3.9 Tabellarische Zusammenfassung der Kaplan-Meier Schätzer

Tabelle 38 Ergebnisse für Gesamtüberleben, rezidivfreie Überlebenszeit, rezidivfreie Zeit, Rezidivrate und rezidivfreie Rate

Therapie	Gesamtüberleben 5 / 10 Jahre [%]	Rezidivfreie Überlebenszeit 5 / 10 Jahre [%]	Rezidivrate 5 / 10 Jahre [%]	Rezidivfreie Rate 5 / 10 Jahre [%]
Lokale Exzision	82,1 / 63,0	75,3 / 60,3	8,5 / 8,5	91,5 / 91,5
Radikale OP	80,0 / 57,7	78,2 / 57,3	6,1 / 6,8	93,9 / 93,2
Signifikanz [p-Wert]	0,662	0,881	0,602	0,602

Das Gesamtüberleben betrug bei lokaler Exzision als Primärtherapie nach 5 Jahren 82,1% und nach 10 Jahren 63,0%. Bei einer radikalen Operation als Primärtherapie lag nach 5 Jahren das Gesamtüberleben bei 80,0% und nach 10 Jahren bei 57,7%. Der Unterschied war im Log Rank-Test nicht signifikant ($p = 0,662$).

Die rezidivfreie Überlebenszeit betrug bei Patienten mit lokaler Exzision 75,3% (5 Jahre) und 60,3 % (10 Jahre). Patienten mit radikaler Operation wiesen eine rezidivfreie Überlebenszeit von 78,2% (5 Jahre) und 57,3% (10 Jahre) auf. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich im Log Rank-Test nicht signifikant ($p = 0,881$) voneinander.

Innerhalb eines Zeitraumes von 5 und 10 Jahren lag die Rezidivrate bei jeweils 8,5% der Fälle mit lokaler Exzision. Die Rezidivrate bei Patienten mit radikaler Operation betrug nach 5 Jahren 6,1% und nach 10 Jahren 6,8%. Der Unterschied war im Log Rank-Test nicht signifikant ($p = 0,602$).

91,5% der Patienten mit lokaler Exzision und 93,9% mit radikaler Operation waren nach 5 Jahren rezidivfrei. Nach 10 Jahren waren 93,9% nach lokaler Exzision und 93,2% nach radikaler Operation rezidivfrei. Beide Patientengruppen unterschieden sich im Log Rank-Test nicht signifikant voneinander ($p = 0,602$).

In Tabelle 39 werden die Ergebnisse für lokoregionäre und Fernmetastasenrezidive, mittels Kaplan-Meier Schätzer ermittelt, dargestellt. Die lokoregionäre Rezidivrate nach 5 und 10 Jahren für lokale Exzisionen beträgt jeweils 7,3%. Für radikale Operationen als Primärtherapie ergibt sich mit 1,7% nach 5 und 2,4% nach 10 Jahren ein signifikant besseres Ergebnis ($p = 0,03$).

Bei lokaler Exzision lag die Fernmetastasenrate nach 5 und 10 Jahren bei jeweils 3,2%. Die radikale Operation erbrachte nach 5 Jahren eine Fernmetastasenrate von 4,8% und 5,4% nach 10 Jahren. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,391$).

Tabelle 39 Lokoregionäre und Fernmetastasenrezidivrate mit Kaplan-Meier Schätzer in Abhängigkeit von der Therapie

Operation	Rate	Rate
	Lokoregionäre Rezidive 5 / 10 Jahre [%]	Fernmetastasenrezidive 5 / 10 Jahre [%]
Lokale Exzision	7,3% / 7,3%	3,2% / 3,2%
Radikale OP	1,7% / 2,4%	4,8% / 5,4%
Signifikanz (p-Wert)	0,03	0,391

3.10 Multivariate Cox-Regressionen für Gesamtüberleben und rezidivfreier

Überlebenszeit

Im folgenden Abschnitt wird jeweils über multivariate Cox-Regressionen dargestellt, mit welcher Wahrscheinlichkeit, ausgedrückt als Hazard Ratio, die Therapie, Patienten- und Tumoreigenschaften jeweils zu einer Verbesserung oder Verschlechterung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens führen.

3.10.1 Gesamtüberleben

In Tabelle 40 werden die Hazard Ratios (HR) in Bezug auf das Gesamtüberleben gegenüber der Therapie, Tumor- und Patienteneigenschaften dargestellt.

Bei der Therapie zeigte sich ein gering verschlechtertes Gesamtüberleben bei der radikalen Operation gegenüber der lokalen Exzision (HR = 1,131), der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,596$).

Gegenüber Männern wiesen Frauen ein gering besseres Gesamtüberleben auf (HR 0,821). Dieses Ergebnis war statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,339$).

Das Gesamtüberleben fiel bei höherem Tumorsitz im Rektum gegenüber dem unteren Rektum schlechter aus (HR mittleres Rektumdrittel 1,675; HR oberes Rektumdrittel 2,174; HR rektosigmoidaler Übergang 1,293). Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p = 0,197$ für mittleres Rektumdrittel; $p = 0,062$ für oberes Rektumdrittel;

$p = 0,559$ für rektosigmoidalen Übergang). Bei Patienten mit fehlender Lokalisationsangabe zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Tumorlokalisierung im unteren Rektumdrittel (HR 2,226; $p = 0,023$).

Patienten mit einem schlechteren Grading und Patienten mit fehlenden Angaben zum Grading wiesen im Vergleich zum einem Grading 1 keine signifikanten Unterschiede auf (HR 0,931 und $p = 0,821$ für G2; HR 2,023 und $p = 0,132$ für G3; HR = 2,616 und $p = 0,075$ für Grading o.n.A.).

Gegenüber einer fehlenden Lymphgefäßinvasion (L0) zeigte sich bei Fällen mit einer L1-Situation und fehlenden Angaben zum Lymphgefäßstatus keine statistisch signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens (HR 1,002 und $p = 0,996$ für L1; HR 0,811 und $p = 0,529$ für Lymphgefäßstatus o.n.A.).

Bei Patienten mit fehlender Venengefäßinvasion (V0) war im Vergleich zu Patienten mit Venengefäßinvasion (V1) und fehlenden Angaben zum Venengefäßstatus (o.n.A.) kein

statistisch signifikanter Unterschied feststellbar (HR 1,226 und $p = 0,726$ für V1; HR 1,175 und $p = 0,609$ für Venengefäßstatus o.n.A.).

Erwartungsgemäß zeigt sich mit zunehmendem Alter der Patienten eine hochsignifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens ($p = 0,001$). Mit Zunahme des Patientenalters um jeweils ein Jahr kommt es zu einer Risikozunahme um 6,5%.

Tabelle 40 Multivariate Analyse bezüglich Gesamtüberleben, Patienten- und Tumoreigenschaften

	Signifikanz [p-Wert]	Hazard Ratio	95,0 % Konfidenzintervall	
Therapie:				
Lokale Exzision		1,000		
Radikale Operation	0,596	1,131	0,718	1,780
Geschlecht:				
Männer		1,000		
Frauen	0,339	0,821	0,548	1,230
Lokalisation:				
Rektum unteres Drittel		1,000		
Rektum mittleres Drittel	0,197	1,675	0,765	3,666
Rektum oberes Drittel	0,062	2,174	0,961	4,921
Rektosigmoidaler Übergang	0,559	1,293	0,546	3,065
Lokalisation o.n.A.	0,023	2,226	1,119	4,428
Grading:				
G1		1,000		
G2	0,821	0,931	0,501	1,730
G3	0,132	2,023	0,809	5,058
O.n.A.	0,075	2,616	0,907	7,548
Lymphgefäßstatus:				
L0		1,000		
L1	0,996	1,002	0,508	1,974
Lymphgefäßstatus o.n.A.	0,529	0,811	0,423	1,555
Venengefäßstatus:				
V0		1,000		
V1	0,726	1,226	0,392	3,832
Venengefäßstatus o.n.A.	0,609	1,175	0,633	2,181
Alter	< 0,001	1,065	1,042	1,088

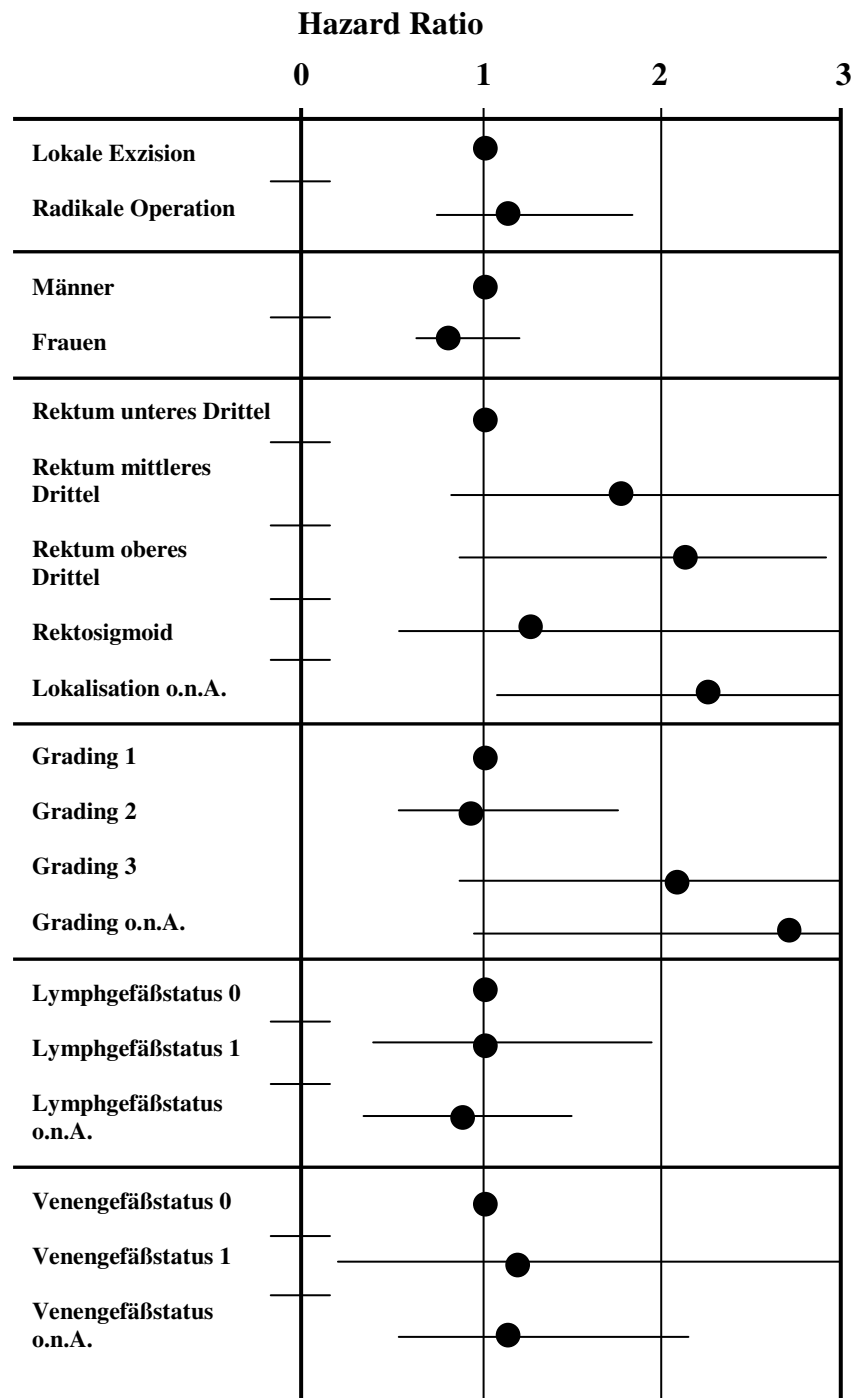


Abbildung 50 Multivariate Cox-Regression zum Gesamtüberleben gegenüber Patienten- und Tumoreigenschaften

3.10.2 Multivariate Cox-Regression zur rezidivfreien Überlebenszeit

In Tabelle 41 werden die Hazard Ratios (HR) in Bezug auf das rezidivfreie Überleben gegenüber der Therapie, Tumor- und Patienteneigenschaften dargestellt.

Gegenüber der lokalen Exzision zeigte sich bei der radikalen Operation ein leicht besseres Ergebnis (HR 0,945). Der Unterschied beider Therapien war allerdings nicht signifikant ($p = 0,797$).

Frauen hatten ein geringeres, aber nicht signifikant besseres Ergebnis beim rezidivfreien Überleben gegenüber Männern (HR 0,892; $p = 0,562$).

Im Vergleich zu einem Tumorsitz im unteren Rektumdrittel zeigte sich bei Tumoren im mittleren Rektumdrittel und dem rektosigmoidalen Übergang kein signifikanter Unterschied (HR 1,823 und $p = 0,115$ für mittleres Rektumdrittel; HR 1,244 und $p = 0,612$ für rektosigmoidalen Übergang). Bei Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel und bei Fällen mit fehlender Lokalisationsangabe zeigte sich jeweils ein signifikant schlechteres Ergebnis beim rezidivfreien Überleben (HR 2,358 und $p = 0,030$ für oberes Rektumdrittel; HR 2,314 und $p = 0,013$ für Lokalisation o.n.A.).

Gegenüber einem Tumorgrading 1 zeigte sich bei G2, G3 und der Patientengruppe mit fehlender Angabe jeweils kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (HR 1,085 und $p = 0,795$ für G2; HR 2,049 und $p = 0,123$ für G3; HR 2,707 und $p = 0,065$).

Im Vergleich zu einer L0-Situation führte das Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion zu keiner signifikanten Verschlechterung des rezidivfreien Überlebens (HR 1,173 und $p = 0,637$). Das rezidivfreie Überleben der Patientengruppe mit fehlenden Angaben zum Lymphgefäßstatus unterschied sich nicht signifikant zu Patienten ohne Lymphgefäßinvasion (HR 1,078 und $p = 0,818$).

Patienten mit Venengefäßbefall und ohne Angabe zum Venengefäßstatus wiesen kein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben auf (HR 1,074 und $p = 0,902$ für V1; HR 1,130 und $p = 0,691$ bei Venengefäßstatus o.n.A.).

Mit zunehmenden Alter bei Erstdiagnose zeigt sich erwartungsgemäß ein signifikant schlechteres Ergebnis hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ($p < 0,001$).

Tabelle 41 Multivariate Analyse zur rezidivfreien Überlebenszeit, Patienten- und Tumoreigenschaften

	Signifikanz [p- Wert]	Hazard Ratio Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall	
Therapie:				
Lokale Exzision		1,000		
Radikale Operation	0,797	0,945	0,613	1,456
Geschlecht:				
Männer		1,000		
Frauen	0,562	0,892	0,605	1,314
Lokalisation:				
Rektum unteres Drittel		1,000		
Rektum mittleres Drittel	0,115	1,823	0,864	3,843
Rektum oberes Drittel	0,030	2,358	1,085	5,126
Rektosigmoidalen Übergang	0,612	1,244	0,535	2,889
Lokalisation o.n.A.	0,013	2,314	1,197	4,473
Grading:				
G1		1,000		
G2	0,795	1,085	0,586	2,009
G3	0,123	2,049	0,823	5,101
Grading o.n.A.	0,065	2,707	0,941	7,790
Lymphgefäßstatus:				
L0		1,000		
L1	0,637	1,173	0,605	2,276
Lymphgefäßstatus o.n.A.	0,818	1,078	0,568	2,048
Venengefäßstatus:				
V0		1,000		
V1	0,902	1,074	0,344	3,352
Venengefäßstatus o.n.A.	0,691	1,130	0,619	2,063
Alter	< 0,001	1,056	1,034	1,078

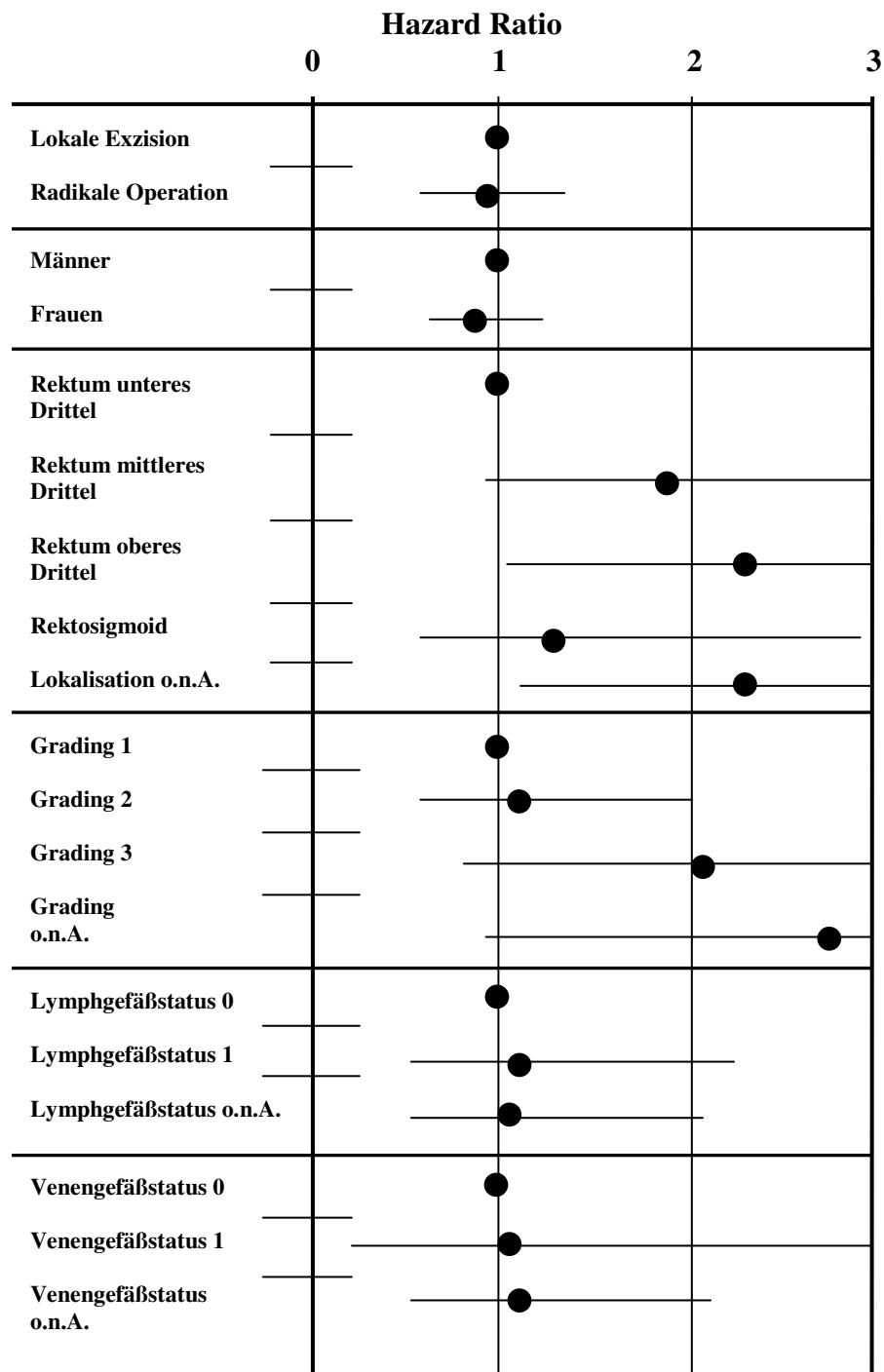


Abbildung 51 Multivariate Cox-Regression zur rezidivfreien Überlebenszeit gegenüber Patienten- und Tumoreigenschaften

3.10.3 Multivariate Cox-Regression für die rezidivfreie Zeit

Die Hazard Ratios (HR) zur rezidivfreien Zeit gegenüber der Therapie, Tumor- und Patienteneigenschaften sind in Tabelle 42 dargestellt.

Gegenüber der lokalen Exzision zeigte sich bei der radikalen Operation ein leicht besseres Ergebnis (HR 0,761). Der Unterschied beider Therapien war allerdings nicht signifikant ($p = 0,572$).

Frauen zeigten ein signifikant höheres Risiko (HR 2,669; $p = 0,029$;) früher ein Rezidiv zu entwickeln als Männer.

Im Vergleich zu einem Tumorsitz im unteren Rektumdrittel traten bei Patienten mit Tumoren im mittleren und oberen Rektumdrittel sowie im rektosigmoidalen Übergang erst zu einem gering späteren Zeitpunkt Rezidive auf. Die Unterschiede waren nicht signifikant (HR 0,898 und $p = 0,885$ für mittleres Rektumdrittel; HR 0,694 und $p = 0,690$ für oberes Rektumdrittel, HR 0,469 und $p = 0,514$ für rektosigmoidalen Übergang). Patienten mit fehlender Angabe zur Lokalisation schnitten im Bezug auf die rezidivfreie Zeit gering aber nicht signifikant schlechter ab (HR 1,841 und $p = 0,304$).

Gegenüber einem Tumorgrading 1 wiesen Patienten mit einem schlechteren Grading (G2 und G3) hinsichtlich der rezidivfreien Zeit schlechtere Ergebnisse auf. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (HR 2,770 und $p = 0,339$ für G2; HR 6,934 und $p = 0,127$ für G3). In der Patientengruppe mit fehlenden Angaben zum Grading zeigte sich eine signifikant schlechtere rezidivfreie Zeit (HR 14,653 und $p = 0,034$).

Im Vergleich zu einer L0-Situation führte das Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion zu einem signifikant früherem Auftreten von Rezidiven (HR 23,808 und $p = 0,008$). Die Patientengruppe ohne Angaben zum Lymphgefäßstatus wies im Vergleich zu Patienten mit fehlender Lymphgefäßinvasion ein signifikant schlechteres Ergebnis auf (HR 32,739 und $p = 0,006$). Dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Angaben zum Lymphgefäßstatus nicht überzubewerten.

Patienten mit Venengefäßinvasion und ohne Angabe zum Venengefäßstatus wiesen jeweils keine signifikant schlechteren Ergebnisse bei der rezidivfreien Zeit auf (HR 0,000 und $p = 0,977$ für V1; HR 0,440 und $p = 0,297$ bei Venengefäßstatus o.n.A.).

Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Angaben zum Venengefäßstatus nicht überzubewerten.

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Rektumkarzinoms hatte keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit (HR 0,969; $p = 0,102$).

Tabelle 42 Multivariate Analyse zur rezidivfreien Zeit, Patienten- und Tumoreigenschaften

	Signifikanz [p- Wert]	Hazard Ratio Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall	
Therapie:				
Lokale Exzision		1.000		
Radikale Operation	0,572	0,761	0,295	1,962
Geschlecht:				
Männer		1,000		
Frauen	0,029	2,669	1,106	6,445
Lokalisation:				
Rektum unteres Drittel		1,000		
Rektum mittleres Drittel	0,885	0,898	0,209	3,851
Rektum oberes Drittel	0,690	0,694	0,115	4,170
Rektosigmoidaler Übergang	0,514	0,469	0,048	4,559
Lokalisation o.n.A.	0,304	1,841	0,575	5,895
Grading:				
G1		1,000		
G2	0,339	2,770	0,344	22,334
G3	0,127	6,934	0,575	83,609
Grading o.n.A.	0,034	14,653	1,228	174,773
Lymphgefäßstatus:				
L0		1,000		
L1	0,008	23,808	2,261	250,753
Lymphgefäßstatus o.n.A.	0,006	32,739	2,675	400,695
Venengefäßstatus:				
V0		1,000		
V1	0,977	0,000	0,000	
Venengafäßstatus o.n.A.	0,297	0,440	0,094	2,057
Alter	0,102	0,969	0,934	1,006

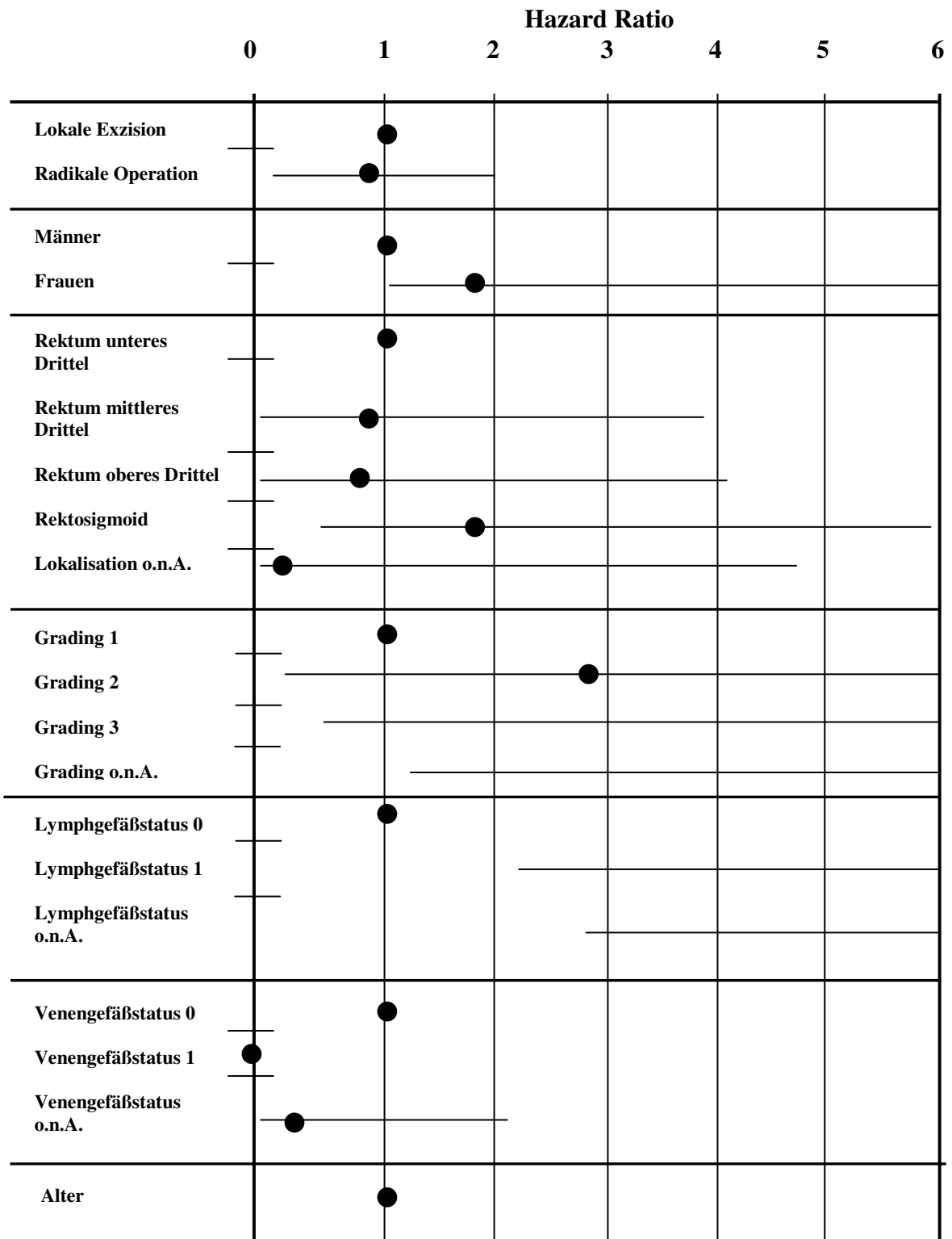


Abbildung 52 Multivariate Cox-Regression zur rezidivfreien Zeit gegenüber Patienten- und Tumoreigenschaften

3.11 Gesamtüberleben und rezidivfreie Überlebenszeit unter Berücksichtigung synchroner und anamnestischer extrakolischer Tumorerkrankungen

Um den Einfluss extrakolischer Tumorerkrankungen auf das Gesamtüberleben und das Rezidivfreie Überleben darzustellen, wurden mittels Log Rank-Test die Patientengruppen mit und ohne Begleittumorerkrankung miteinander verglichen.

3.11.1 Gesamtüberleben und extrakolische Tumorerkrankungen

3.11.1.1 Gesamtüberleben von Patienten ohne extrakolische Tumorerkrankung

329 (89,2%) Patienten hatten synchron oder vor Diagnosestellung des Rektumkarzinoms keine zusätzliche extrakolische Tumorerkrankung.

In dieser Patientengruppe wurde in 96 (29,2%) Fällen eine lokale Exzision und in 233 (70,8%) Fällen eine radikale Operation durchgeführt. Im Log Rank-Test war zwischen lokaler Exzision und radikaler Operation kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ($p = 0,236$).

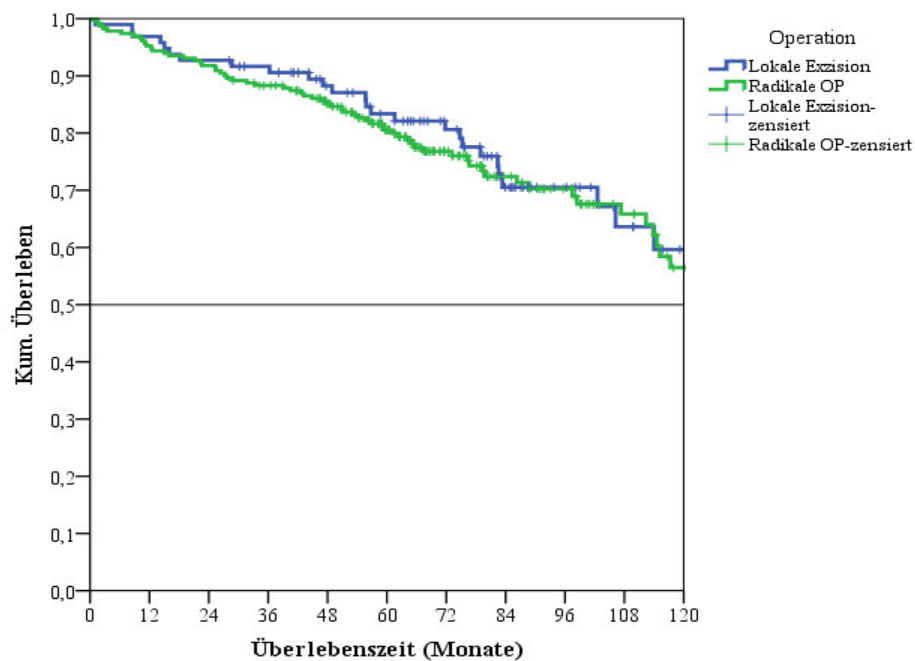


Abbildung 53 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie bei Patienten ohne extrakolische Tumorerkrankungen

3.11.1.2 Gesamtüberleben von Patienten mit extrakolischer Tumorerkrankung

In 40 (10,8%) Fällen kam synchron oder in der Vorgeschichte mindestens eine extrakolische Tumorerkrankung vor. 15 (37,5%) Patienten wurden mit einer lokalen Exzision und 25 (62,5%) Patienten mit einer radikalen Operation als Primärtherapie versorgt. Es ergab sich bei einer leichten Überlegenheit der radikalen Operationen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p = 0,134$).

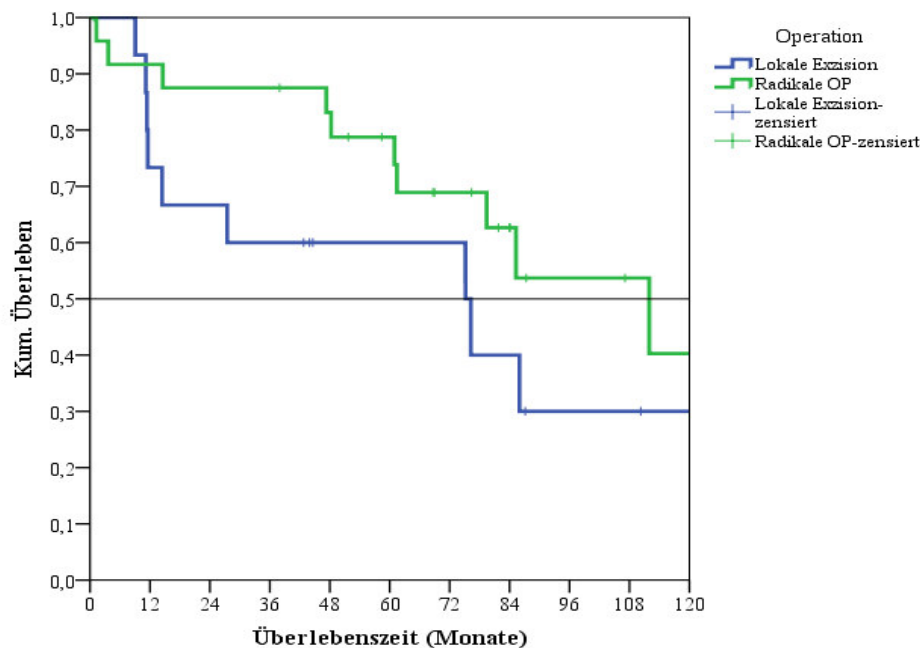


Abbildung 54 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie bei Patienten mit extrakolischen Tumorerkrankungen

3.11.2 Rezidivfreie Überlebenszeit und extrakolische Tumorerkrankung

3.11.2.1 Rezidivfreie Überlebenszeit von Patienten ohne extrakolische Tumorerkrankungen

Ein Vergleich der 96 (29,2%) Fälle mit lokaler Exzision und 233 (70,8%) Fälle mit radikaler Operation ohne extrakolische Tumorerkrankung erbrachte im Log Rank-Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,585$).

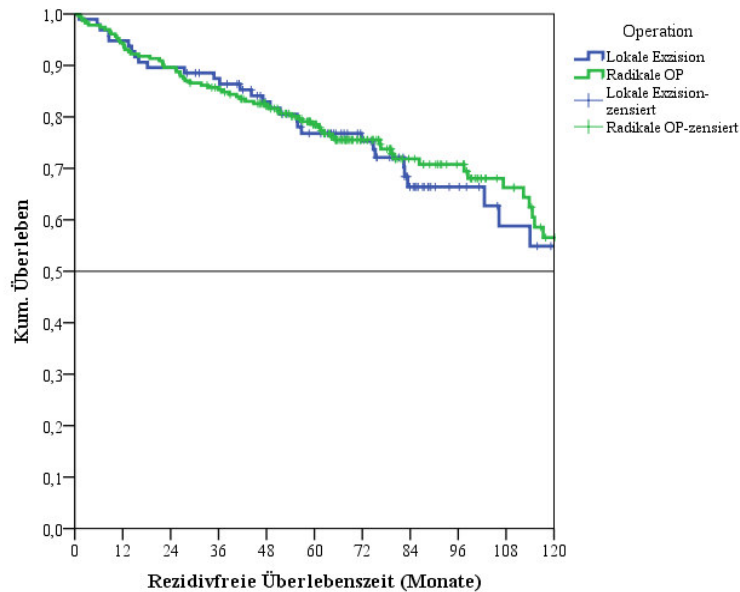


Abbildung 55 Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie bei Patienten ohne extrakolische Tumorerkrankungen

3.11.2.2 Rezidivfreie Überlebenszeit bei Patienten mit extrakolischer Tumorerkrankung

In Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit bestand zwischen den 15 (37,5%) Patienten mit lokaler Exzision und 25 (62,5%) Patienten mit radikaler Operation als Primärtherapie kein signifikanter Unterschied ($p = 0,085$).

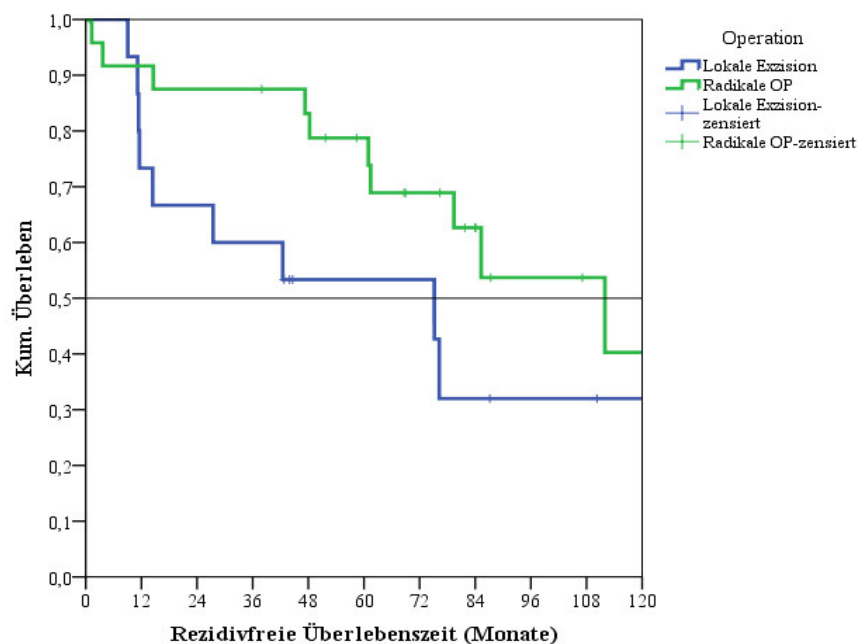


Abbildung 56 Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie bei Patienten mit extrakolischen Tumorerkrankungen

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im ersten Abschnitt des Diskussionsteils werden die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst dargestellt.

Es wurden 369 Patienten mit einem Rektumfrühkarzinom T1N0M0 zum Vergleich von lokaler Exzision versus radikalen Operationsmodalitäten in die Studie aufgenommen. 111 (30,1%) Patienten wurden mit einer lokalen Exzision und 258 (69,9%) mit einer radikalen Operation behandelt. Es erfolgte keine Nachbehandlung des Primärtumors durch Chemotherapie und/oder Nachresektion.

4.1.1 Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass mit zunehmender Höhe im Rektum die Tumore häufiger mit einer radikalen Operation behandelt wurden.

Keine signifikanten Zusammenhänge bestanden beim Alter, Geschlecht und dem Tumorgrading. Der Lymph- und Venengefäßstatus hatte keinen signifikanten Einfluss zur Therapie. Aufgrund des hohen Anteils von Patienten ohne Angaben ist das Ergebnis nicht überzubewerten.

Tabelle 43 Univariate Analyse zu Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie

Patienten-/Tumoreigenschaften	Signifikanz
	[p-Wert]
Geschlecht	0,398
Alter	0,214
Lokalisation	< 0,001
Grading	0,138
Lymphgefäßstatus	0,146
Venengefäßstatus	0,139

4.1.2 Logistische Regression zu Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie

In der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von Tumorhöhe und der durchgeführten Therapieform. Höhersitzende Tumore im Rektum wurden zunehmend häufiger radikal operiert.

Ein zunehmend schlechteres Tumorgrading war signifikant häufiger assoziiert mit einer radikalen Operation.

Eine Lymph- und Venengefäßinvasion war rechnerisch signifikant häufiger verbunden mit einer radikalen Operation. Die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit entsprechenden Angaben wesentlich beeinflusst und dadurch nicht überzubewerten.

Keine signifikanten Unterschiede bestanden beim Alter und Geschlecht der Patienten.

4.1.3 Patienten-, Tumoreigenschaften und Rezidive

Die nach den Kaplan-Meier Schätzer berechnete Gesamtrezidivrate (Lokoregionäre Rezidive- und Fernmetastasenrezidive) nach lokaler Exzision betrug nach 5 und 10 Jahren jeweils 8,5%. Nach radikaler Operation lag die Rezidivrate nach 5 Jahren bei 6,1% und nach 10 Jahren bei 6,8%. Der Unterschied zwischen beiden Therapien war bezüglich der Gesamtrezidivrate nicht signifikant ($p = 0,602$). Es waren zahlenmäßig mehr Frauen als Männer von einem Rezidiv betroffen. Der Geschlechtsunterschied erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der univariaten Analyse. Es waren keine signifikanten Unterschiede beim Alter, der Tumorlokalisation und –grading nachweisbar. Das Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion war rechnerisch signifikant häufiger mit einer radikalen Operation verbunden. Bei der Venengefäßinvasion zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Angaben zum Lymph- und Venengefäßstatus nicht verwertbar.

Tabelle 44 Patienten-, Tumoreigenschaften und Rezidive

Patienten-/ Tumoreigenschaften	Signifikanz
	[p-Wert]
Therapie	0,602
Geschlecht	0,055
Alter	0,10
Lokalisation	0,813
Grading	0,126
Lymphgefäßstatus	0,004
Venengefäßstatus	0,067

Die lokoregionäre Rezidivrate, berechnet mit dem Kaplan-Meier Schätzer, betrug nach 5 und 10 Jahren nach lokaler Exzision jeweils 7,3%. Nach radikaler Operation zeigten sich deutlich bessere Ergebnisse mit 1,7% nach 5 und 2,4% nach 10 Jahren. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,03$).

Die Fernmetastasenrate lag nach 5 und 10 Jahren nach lokaler Exzision jeweils bei 3,2%. Nach radikaler Operation betrug die Rezidivrate 4,8% nach 5 und 5,4% nach 10 Jahren. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht ($p = 0,391$).

Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Signifikanztests nicht verwertbar.

4.1.4 Gesamtüberleben und rezidivfreie Überlebenszeit

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 82,1% und nach 10 Jahren 63,0 % bei lokal exzidierten und 80,0 und 57,7% (5 und 10 Jahre) bei radikal operierten Patienten. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen hinsichtlich des Gesamtüberlebens über 5 und 10 Jahre bestand nicht.

Die rezidivfreie Überlebenszeit lag nach 5 Jahren bei 75,3% und 10 Jahren bei 60,3% bei den lokal exzidierten und 78,2 und 57,3% (5 und 10 Jahre) bei den radikal operierten Patienten. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,881$).

Die Gruppe der lokal exzidierten Patienten wies eine Rezidivrate von jeweils 8,5% (5 und 10 Jahre) auf. Patienten mit radikaler Operation zeigten eine Rezidivrate von 6,1 und 6,8% nach 5 und 10 Jahren. Es bestanden jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der lokal exzidierten und der Gruppe der radikal operierten Patienten ($p = 0,602$).

Tabelle 45 Ergebniszusammenfassung der vorliegenden Arbeit

Patienten-/ Tumoreigenschaften	Lokale Exzision		Radikale OP		Signifikanz
	Anzahl n = 111	[%] 30,1%	Anzahl n = 258	[%] 69,9	[p-Wert]
Rezidivanteil (Lokal-/Fernrezidiv)	8	7,2%	15	5,8%	0,612
Gesamtüberleben (5 / 10 Jahre)		82,1% / 63%		80,0% / 57,7%	0,662
Rezidivfreie Überlebenszeit (5 / 10 Jahre)		75,3% / 60,3%		78,2% / 57,3%	0,881
Rezidivrate (5 / 10 Jahre)		8,5% / 8,5%		6,1% / 6,8%	0,602
Rezidivfreie Rate (5 / 10 Jahre)		91,5% / 91,5%		93,9% / 93,2%	0,602

4.1.4.1 Multivariate Cox-Regressionsanalyse zu Patienten-, Tumoreigenschaften und Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war signifikant abhängig vom Alter der Patienten. Die Therapie, Geschlecht, Tumorlokalisation innerhalb des Rektums, Grading, Lymph- und Venengefäßinvasion hatten jeweils keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

4.1.4.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse zu Patienten-, Tumoreigenschaften und rezidivfreier Überlebenszeit

Das Alter hatte einen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit. Bei Therapie, Geschlecht, Tumorlokalisation, Grading, Lymph- und Venengefäßinvasion war kein signifikanter Einfluss auf das rezidivfreie Überleben nachweisbar.

4.2 Vergleich deskriptiver Daten

Im folgenden Abschnitt des Diskussionsteils folgt ein Vergleich deskriptiver Daten der vorliegenden Arbeit mit anderen Studien und Veröffentlichungen.

4.2.1 Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung in der vorliegenden Arbeit lag bei den Einschlusspatienten bei 66,5 Jahren, der Altersmedian betrug 67,6 Jahre. Das Manifestationsalter entspricht den Angaben zahlreicher Veröffentlichungen zu bevölkerungsbezogenen Daten mit einem Altersmedian zwischen 57-73 Jahren. (SEER Cancer Statistics Review, 2010, Mayer M. et al, 2010, Bentrem D.J. et al 2005, Nascimbeni R. et al, 2002, Kikuchi R. et al, 1995, Blumberg D. et al, 1999, You Y. N. et al, 2007, Peng J. et al, 2010, Bhangu A. et al, 2013).

Es zeigte sich, analog zu anderen Studien, dass mehr Männer als Frauen an einem Rektumkarzinom erkrankten (Jahresbericht 2010 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayerns, Bentrem D.J. et al, 2005, Nascimbeni R. et al, 2002, You Y. N. et al, 2007, Bhangu A. et al, 2013, Nash G.M. et al, 2009).

In unserer Studie waren Patienten, die ausschließlich mit einer lokalen Exzision behandelt wurden geringfügig älter als Patienten mit einer radikalen Operation als Primärtherapie. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen You Y. N. et al (2007) und Bhangu et al (2013) in ihren Studien.

Es bestand kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Therapie. In den Veröffentlichungen von Nash G.M. et al (2009), Bentrem D.J. et al (2005) und You Y. N. et al (2007) war, analog zu unseren Untersuchungen, ebenfalls kein Einfluss des Patientengeschlechts auf die Therapie nachweisbar.

Die Tumorphöhe, gemessen von der Anokutanlinie bis zum unteren Tumorrand, hatte einen signifikanten Einfluss auf die Primärtherapie. Höher sitzende Tumore wurden häufiger radikal operiert. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Vielzahl anderer Veröffentlichungen (Bentrem D.J. et al, 2005, You Y. N. et al, 2007, Peng J. et al, 2010, Nash G.M. et al, 2009).

Die Therapie war unabhängig vom Tumorgrading in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse war das Tumorgrading eine Einflussvariable. Mit zunehmend schlechterem Tumorgrading wurde häufiger eine radikale Operation durchgeführt.

In der Arbeit von You Y.N. et al (2007) zeigte sich bei 1094 Patienten mit einem T1-Rektumkarzinom, dass bei zunehmend schlechterem Grading ebenfalls signifikant häufiger ein radikales Operationsverfahren angewandt wurde. In den Studien von Bentrem D.J. et al (2005) und Nash G.M. et al (2009) lag jeweils kein signifikanter Einfluss vor. Die Unterschiede in den genannten Veröffentlichungen sind am ehesten auf die unterschiedlich großen Patientenzahlen zurückzuführen.

Tumore mit Lymphgefäßinvasion wurden signifikant häufiger radikal operiert. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten der vorliegenden Arbeit mit Angaben zum Lymphgefäßstatus ist dieses Ergebnis nicht überzubewerten. Bentrem D.J. et al (2005) und Nash G.M. et al (2009) wiesen in ihren Arbeiten nach, dass Tumore mit Lymphgefäßinvasion zwar vermehrt radikal operiert wurden, der Zusammenhang war jeweils statistisch nicht signifikant. Bei You Y.N et al. (2007) war eine signifikant häufigere Anwendung radikaler Operationsverfahren bei einem Lymphgefäßbefall nachweisbar. Die Signifikanztests zu Patienten-Tumoreigenschaften und Therapie in der zuletzt genannten Studie erfolgten ausschließlich mit Fällen ohne fehlende Angaben. Die unterschiedlichen Ergebnisse kommen am ehesten durch die relativ hohe Fallzahl in der Arbeit von You Y.N. et al (2007) im Vergleich zu den vorher genannten Studien zustande.

Der Venengefäßstatus wurde in dieser Arbeit aufgenommen, da das Vorliegen einer Venengefäßinvasion in Verbindung mit einem schlechtem Tumorgrading das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung erhöht Carrara A. et al (2012). In Studien zum Vergleich radikaler Operationen und lokaler Exzisionen beim T1-Rektumkarzinom wurde jeweils bei der Gegenüberstellung von Patienten-, Tumoreigenschaften und Therapie der Venengefäßstatus nicht berücksichtigt.

Es bestand in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang von Venengefäßstatus und durchgeführter Therapie. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit Angaben zum Venengefäßstatus ist, analog zur Lymphgefäßinvasion, auch dieses Ergebnis nicht verwertbar.

4.2.2 Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen bei Erstdiagnose von T1-Tumoren

In der Gesamtgruppe der Patienten mit einem T1-Rektumkarzinom, die durch das Tumorzentrum Regensburg erfasst wurden, lagen in 32 (6,9%) Fällen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des T1-Rektumkarzinoms Lymphknotenmetastasen vor.

Das Tumorzentrum München registrierte mit 8,8% eine gering höhere Rate von Lymphknotenmetastasen (Hölzel D. et al, 1998).

In den Arbeiten von Yamamoto et al (2004) und Kikuchi et al (1995) wurde über eine ähnlich hohe Rate von Lymphknotenmetastasen mit 6,3 und 7% berichtet. In beiden Arbeiten wurden Kolon- und Rektumkarzinome gemeinsam untersucht.

In anderen Arbeiten wurden zum Teil deutlich höhere Metastasierungsraten zwischen 13 und 18% beschrieben. (Huh J.W. et al, 2010, Bentrem D.J. et al, 2005, Fang W.L. et al, 2005, Yamamoto S. et al, 2004, Nascimbeni R. et al, 2002, Hölzel D. et al, 1998).

In der vorliegenden Studie wiesen 6 (1,3%) aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Rektumkarzinoms ausschließlich Fernmetastasen auf. In 3 (0,6%) weiteren Fällen lagen Lymphknoten- und Fernmetastasen vor.

Eine ähnlich hoher Anteil von Fernmetastasen bei T1-Rektumkarzinomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder Operation wurden vom Tumorzentrum München (Hölzel D. et al, 1998) mit 1% und in der Studie von Endreseth B.H. et al (2005) mit einer Fernmetastasenrate von 2% beschrieben.

4.3 Überlebenszeitanalysen und Rezidive

4.3.1 Gesamtüberleben

Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren betrug das Gesamtüberleben von Patienten mit radikaler Operation 80,0% und nach 10 Jahren 57,7%.

Nach lokaler Exzision lag das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei 82,1% und nach 10 Jahren bei 63,0%. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,662$).

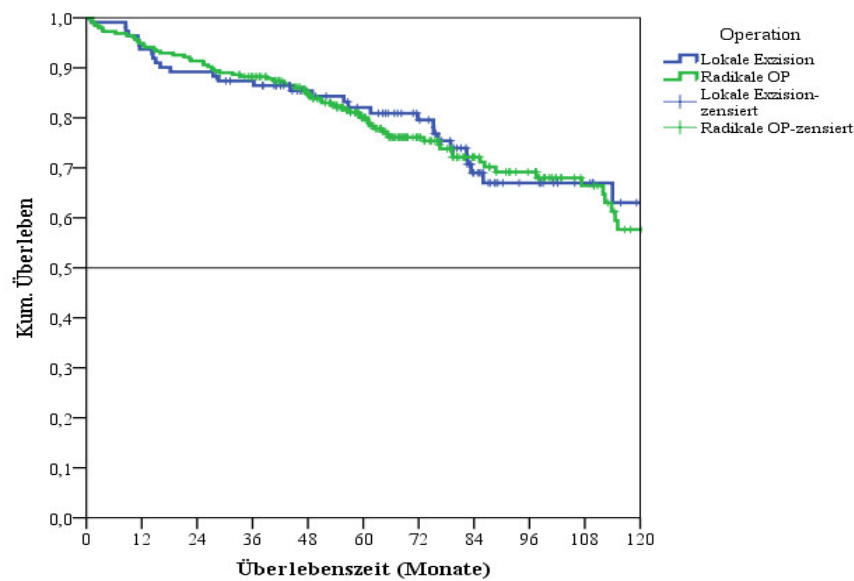


Abbildung 57 Gesamtüberleben bei lokaler Exzision und radikaler Operation

Das Gesamtüberleben war unabhängig von der Therapie, Geschlecht, Lokalisation im Rektum, Grading, Lymph- und Venengefäßstatus. Das Alter war erwartungsgemäß signifikant assoziiert mit einem schlechteren Gesamtüberleben.

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigen andere Arbeiten mit ähnlichem Studienaufbau folgende Ergebnisse.

Das Gesamtüberleben innerhalb von 5 Jahren fiel in der retrospektiven Studie mit Verwendung von Registerdaten von Bhangu A. et al (2013) bei radikal operierten Patienten mit 80,6% im Vergleich zur vorliegenden Arbeit geringfügig besser aus. Bei den lokal exzidierten Patienten zeigte sich mit 71,8% ein deutlich schlechteres Ergebnis. Das Gesamtüberleben war in der Studie von Bhangu A. et al (2013) bei lokaler Exzision signifikant schlechter als bei der radikalen Operation. Die Autoren dieser Studie beschreiben einen möglichen Einfluss von Patienteneigenschaften für die Auswahl der jeweiligen Therapie. Der Einfluss vom Patienten- und Tumoreigenschaften auf das Ergebnis des Gesamtüberlebens wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

You Y.N. et al (2007) wiesen in ihrer Studie ein im Vergleich zur vorliegenden Arbeit nahezu identisches Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 81,7% nach radikaler Operation nach. Die lokale Exzision zeigte mit 77,4% ein geringfügig schlechteres Ergebnis. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen. Das Gesamtüberleben war wie in der vorliegenden Arbeit unabhängig vom Geschlecht, Tumorlokalisation und Grading.

Bentrem D.J. et al (2005) wiesen im Unterschied zur vorliegenden Arbeit bei einem Gesamtüberleben von 93% innerhalb von 5 Jahren bei radikaler Operation und 89% bei lokaler Exzision geringfügig bessere Ergebnisse nach. Der Unterschied zwischen lokaler Exzision im Rahmen einer transanal Exzision und radikalen Operation war, analog zur vorliegenden Arbeit, nicht signifikant. Patienten mit adjuvanter multimodaler Therapie wurden bei Bentrem D.J. et al (2005) eingeschlossen. In dieser Arbeit zeigte sich, dass Patienten mit tiefsitzenden Rektumkarzinomen und höherem Alter vermehrt mit einer lokalen Exzision behandelt wurden, während bei größeren Tumoren und einem höheren Tumorsitz überwiegend radikal operiert wurde.

In der Arbeit von Peng et al (2010) zeigten sich beim Gesamtüberleben, bezogen auf 10 Jahre, mit 92,7% bei radikaler Operation und 85,4% bei lokaler Exzision deutlich bessere Ergebnisse. Analog zur vorliegenden Arbeit unterschieden sich beide Therapien hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht signifikant voneinander. Das deutlich bessere Ergebnis kann durch eine im Vergleich zur vorliegenden Arbeit deutlich geringere Fallzahl (n = 124) beeinflusst sein. Es zeigte sich, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei einem schlechteren Tumorgrading.

Endreseth B.H. et al (2005) beobachteten ein im Vergleich zur vorliegenden Arbeit schlechteres Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 70% nach lokaler Exzision. Das Gesamtüberleben nach radikaler Operation betrug analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit 80%.

4.3.2 Rezidivrate

Im folgenden Abschnitt folgt der Vergleich von Patienten-, Tumoreigenschaften und Rezidivrate der vorliegenden Arbeit mit anderen Veröffentlichungen.

Die Gesamt-Rezidivrate in der vorliegenden Arbeit, ermittelt durch den Kaplan-Meier-Schätzer, lag innerhalb von 5 und 10 Jahren bei lokaler Exzision bei jeweils 8,5%. Die radikale Operation führte nach 5 Jahren in 6,1% und nach 10 Jahren in 6,8% der Fälle zu einem Rezidiv. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,602$).

Die lokoregionäre Rezidivrate betrug nach 5 und 10 Jahren jeweils nach lokaler Exzision 7,3%. Nach radikaler Operation zeigten sich deutlich bessere Ergebnisse mit 1,7% nach 5 und 2,4% nach 10 Jahren. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,03$); aufgrund der geringen Fallzahl ist dieses Ergebnis nicht überzubewerten. Das schlechtere Abschneiden der lokalen Exzision im Vergleich zur radikalen Operation im Hinblick auf die lokoregionäre Rezidivrate, stützt die These, dass metastatisch befallene Lymphknoten bei lokaler Exzision nicht entfernt werden (Lindsmeto R.O. et al, 2008).

Die Fernmetastasenrate lag nach 5 und 10 Jahren nach lokaler Exzision jeweils bei 3,2%. Nach radikaler Operation betrug die Rezidivrate 4,8% nach 5 und 5,4% nach 10 Jahren. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht ($p = 0,391$).

Bei allen Patienten der vorliegenden Arbeit wurde ein R0-Status lokal und gesamt erreicht.

4.3.3 Rezidivfreie Zeit

In der vorliegenden Arbeit war die Rezidivhäufigkeit bei den lokal exzidierten Patienten gegenüber den radikal operierten Patienten leicht erhöht, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Tumorhöhe im Rektum, Grading, Lymph- und Venengefäßinvasion hatten keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit.

Beim Patientengeschlecht zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für Frauen, frühzeitiger ein Rezidiv zu entwickeln als für Männer. Eine Erklärung für dieses Ergebnis kann ein in der Arbeit von Kobayashi H. et al (2010) nachgewiesenes signifikant erhöhtes Risiko einer Lymphknotenmetastasierung bei Frauen sein.

Peng J. et al (2010) wiesen im Vergleich von radikaler Operation und lokaler Exzision hinsichtlich des rezidivfreien Intervalls im Gegensatz zur vorliegenden Studie einen signifikanten Vorteil der radikalen Operation nach. Weitere, seitens der erwähnten Studie

untersuchten Tumor- und Patienteneigenschaften wie lymphovaskuläre Invasion, perineurale Invasion, schlechtes Grading und eine Tumorgöße über 3cm, hatten im Gegensatz zur Therapie, einen deutlich geringeren Einfluss auf die rezidivfreie Zeit.

4.3.4 Rezidivrate und Therapie

Das Ergebnis unserer Arbeit unterscheidet sich zum Teil deutlich von anderen Studien zum Vergleich von lokalen Exzisionen und radikalen Operationen hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit beim T1-Rektumkarzinom.

In der zahlenmäßig sehr großen ($n = 1094$), retrospektiven Studie von You N.Y. et al (2007) betrug die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren nach lokaler Exzision 12,5% und radikaler Operation 6,9%. Die Berechnung erfolgte, analog zur vorliegenden Arbeit mit dem Kaplan-Meier-Schätzer. In 3,6% der Fälle nach lokaler Exzision und 2,6% nach radikaler Operation trat ein Fernrezidiv auf. Die lokale Exzision schnitt im Vergleich zur radikalen Operation signifikant schlechter ab ($p = 0,003$). Verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigen sich bei der Lokalrezidivrate (5 Jahre) deutlich schlechtere Ergebnisse nach lokaler Exzision (12,5% vs. 7,3% nach 5 Jahren). Die radikale Operation mit 6,9% fiel in Bezug auf die Lokalrezidivrate (5 Jahre) im Vergleich zur vorliegenden Arbeit mit 1,7% deutlich schlechter aus. Ein wesentlicher Unterschied unserer Arbeit zu der Studie von You. N.Y. ist, dass dort in 29 Fällen mit lokaler Exzision und in 3 Fällen mit radikaler Operation kein R0-Status erreicht wurde.

In der retrospektiven Studie von Peng J. et al (2010) wurde, nach Berechnung mit dem Kaplan-Meier-Schätzer, eine 5-Jahresrezidivrate (Lokalrezidive) von 11,0% in der Patientengruppe mit transanaler Exzision und 1,6% mit radikaler Operation beschrieben. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit lag bei einem höheren Anteil von Patienten ein schlechteres Tumorgrading vor. 5 von insgesamt 124 (4,0%) eingeschlossenen Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen. Eine Differenzierung in Bezug auf die jeweilige Therapie liegt nicht vor.

Nash G.M. et al (2009) wiesen in einer prospektiv angelegten Studie eine Lokalrezidivrate von 13,2% bei lokal exzidierten und 2,7% bei radikalen operierten Patienten nach. Der Unterschied war hochsignifikant ($p = 0,001$). Exakte Daten für die Häufigkeit von Fernmetastasenrezidiven wurden nicht dargestellt. Patienten mit einer adjuvanten Radiatio und Chemotherapie wurden in die Auswertungen eingeschlossen. Tumoreigenschaften wie

Lymphgefäßinvasion, perineurale Invasion und schlechtes Tumorgrading waren zwischen Patienten mit lokaler Exzision und radikaler Operation gleich verteilt.

Bentrem D.J. et al (2005) wiesen eine 5-Jahresrezidivrate (Lokal- und Fernmetastasenrezidiv) von 23% bei Patienten mit lokaler Exzision und 6% bei Patienten mit radikaler Operation nach. Die Ergebnisse wurden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Bei lokaler Exzision traten in 15% der Fälle Lokal- und in 12% der Fälle Fernrezidive auf. Die radikale Operation führte zu signifikant besseren Ergebnissen mit einer Rate von jeweils 3,0% für Lokal- und Fernrezidive. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Lymphknotenmetastasen und adjuvanter Chemotherapie- oder Radiatio nicht ausgeschlossen. Ungünstige Tumoreigenschaften waren in den beiden Patientengruppen mit lokaler und radikaler Therapie gleich verteilt.

In der prospektiven Studie von Endreseth B.H. et al (2005) betrug in der Gruppe mit radikaler Operation die Lokal- 6% und die Fernrezidivrate 7% bezogen auf 5 Jahre. In der Gruppe der lokal exzidierten Patienten lag ein signifikant schlechteres Ergebnis vor. Die Lokalrezidivrate lag bei 12% innerhalb von 5 Jahren. Keiner der Patienten mit einer lokalen Exzision entwickelte ein Fernrezidiv. In dieser Arbeit lagen deutlich unterschiedlich große Gruppen bei der lokalen Exzision (n = 35) und radikalen Operation (n = 256) vor. In der Gruppe der lokal exzidierten Patienten lagen in 17% keine makroskopisch tumorfreien Resektionsränder vor (R2-Status).

Zeng L. et al (2013) wiesen im Vergleich zur vorliegenden Arbeit in einem Beobachtungszeitraum von 67,0 Monaten mit 2,9% eine ähnlich hohe Rate von Fernmetastasen im Vergleich zur vorliegenden Arbeit nach.

4.3.5 Patienten- und Tumoreigenschaften versus Rezidivhäufigkeit

In der vorliegenden Arbeit betrug das mittlere Alter der Patienten mit einem Rezidiv 62,8 Jahre (Standardabweichung 12,2 Jahre). Der Altersmedian betrug 63,0 Jahre. Patienten ohne Rezidiv waren geringfügig älter. Das mittlere Patientenalter lag bei 66,7 Jahren (Standardabweichung 10,9 Jahre), der Altersmedian lag bei 67,7 Jahren. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,10$).

In den Studien von Bentrem D.J. et al (2005), Peng J. et al (2010) und Nash G.M. et al (2009) bestand, analog zur vorliegenden Studie, kein signifikanter Altersunterschied bei Patienten mit und ohne Rezidiv.

In der vorliegenden Arbeit waren mehr Frauen (14; 9%) von einem Rezidiv betroffen als Männer (9 Fälle; 4,2%). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,055$).

In der Arbeit von Peng J. et al (2010) bestand, analog zu unserer Arbeit, ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Patientengeschlecht und der Rezidivhäufigkeit. In den übrigen Studien zum Vergleich von radikaler Operation und lokaler Exzision wurde das Geschlecht in Bezug auf die Rezidivhäufigkeit nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Tumorphöhe auf das Auftreten eines Rezidivs.

Nash G.M. et al (2009) konnten innerhalb der Gruppe der lokal exzidierten Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und dem Auftreten von Rezidiven feststellen.

In der Arbeit von Bentrem D.J. et al (2005) zeigte sich, dass bei einem Tumorsitz unterhalb 6cm, ausgehend von der Anokutanlinie gemessen, signifikant häufiger Rezidive auftraten als bei einem höheren Tumorsitz. In der multivariaten Analyse erreichte die Tumorlokalisation keine Signifikanz bei den untersuchten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs.

Kikuchi R. et al (1995) wiesen in ihrer Studie ebenfalls eine signifikant höhere Rezidivrate bei einem Tumorsitz im unteren Rektumdrittel nach.

In einer Vielzahl von Studien wurde die Bedeutung des Tumorgradings in Bezug auf das Rezidivrisiko beschrieben.

Es bestand in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgrading und der Rezidivhäufigkeit. Dieses Ergebnis ist stark beeinflusst durch den geringen Anteil von Patienten mit einem Grading 3. Tumore mit einem schlechten Grading wurden signifikant häufiger radikal operiert.

In den Studien von Bentrem D.J. et al (2005) und Nash G.M. et al (2009) wurde jeweils, analog zur vorliegenden Studie, kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem schlechten Tumorgrading und einem häufigeren Auftreten von Rezidiven festgestellt.

Bei You Y.N. et al (2007) und Peng J. et al (2010) führte, im Gegensatz zu den vorher dargestellten Ergebnissen, ein schlechteres Grading zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Rezidiven. Der Unterschied zu unserer Arbeit kann, bei ansonsten identischem Studienablauf, in der deutlich höheren Patientenzahl bei You Y.N. et al erklärt werden.

In der vorliegenden Arbeit fehlte in nahezu der Hälfte der Gesamtpatientenzahl die Angabe zum Lymphgefäßstatus. Beim Vergleich der geringen Patientenzahlen zeigte sich zwar bei Auswertung der Fälle mit vorhandener Dokumentation eine signifikante Häufung von Rezidiven bei einem Lymphgefäßbefall, das Ergebnis ist jedoch nicht verwertbar.

Die Studienlage hinsichtlich des Rezidivrisikos bei Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion ist uneinheitlich. Nash G.M. et al (2009) konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Rezidivhäufigkeit und dem Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion feststellen. Peng J. et al (2010) wiesen im Gegensatz dazu einen signifikanten Zusammenhang bei Vorhandensein einer Lymphgefäß- und perineuralen Invasion nach, wobei das Vorliegen einer perineuralen Invasion und Lymphgefäßinvasion gemeinsam betrachtet wurden.

Bentrem D.J. et al (2005) beschrieben keine signifikante Häufung von Rezidiven bei nachgewiesener Lymphgefäßinvasion. Patienten mit adjuvanter Radiotherapie bei Vorliegen einer Hochrisikokonstellation wurden, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, nicht ausgeschlossen.

In der vorliegenden Studie traten 19, entsprechend 82,6% der Rezidive, in der Patientengruppe mit fehlenden Angaben zum Venengefäßstatus (221 Fälle, 59,9%) auf. Die restlichen 4 (17,4%) Rezidivpatienten wiesen keine Venengefäßinvasion (V0-Status) auf. Ein signifikanter Zusammenhang bestand nicht ($p = 0,067$). Das Ergebnis ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht überzubewerten.

Die Ergebnisse anderer Arbeiten sind diesbezüglich zum Teil sehr unterschiedlich.

In der Übersichtsarbeit von Deinlein P. et al (2003) wurde ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive und hämatogener Metastasen bei Nachweis einer Venengefäßinvasion beschrieben. Netzer P. et al (1998) konnten wiederum in ihrer Studie kein schlechteres klinisches Ergebnis bei Patienten mit vorliegender Venengefäßinvasion nachweisen. In der Arbeit von Hassan C. et al (2005) wurde, analog zu Netzer et al, keine signifikante Zunahme der Rate lokaler Rezidive und hämatogener Metastasen nachgewiesen. In den übrigen, bereits vorgestellten Studien zum Vergleich von lokalen Exzisionen und radikalen Operationen, wurde der Venengefäßstatus nicht berücksichtigt.

4.4 Rezidivfreie Überlebenszeit und rezidivfreie Zeit

Der folgende Abschnitt zeigt einen Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur Fragestellung der rezidivfreien Überlebenszeit und der rezidivfreien Zeit mit anderen Studien.

4.4.1 Rezidivfreie Überlebenszeit

Die rezidivfreie Überlebenszeit betrug nach 5 Jahren 75,3% und nach 10 Jahren 60,3% nach lokaler Exzision. Die radikale Operation erbrachte nach 5 Jahren mit 78,2% ein gering besseres Ergebnis, nach 10 Jahren war die rezidivfreie Überlebenszeit mit 57,3% der lokalen Exzision leicht unterlegen. Hinsichtlich der Therapie und dem rezidivfreien Überleben zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Die rezidivfreie Überlebenszeit war signifikant schlechter bei einem Tumorsitz im oberen Rektumdrittel und zunehmenden Lebensalter der Patienten.

In der Arbeit von Peng J. et al (2010) zeigte sich, analog zur vorliegenden Studie, kein signifikanter Zusammenhang von Therapie und der rezidivfreien Überlebenszeit. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit hatte bei Peng et al ein schlechtes Tumorgrading einen signifikant negativen Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit. Geschlecht, Therapie und Lymphgefäßinvasion hatten, analog zur vorliegenden Studie, keinen signifikanten Einfluss.

Bentrem D.J. et al (2005) wiesen ein signifikant besseres Ergebnis bei radikaler Operation im Vergleich zur lokalen Exzision nach. Der Einfluss von weiteren Tumor- und Patienteneigenschaften wurden in dieser Arbeit nicht untersucht.

Endreseth B.H. et al (2005) konnten nach lokaler Exzision mit 64% ein deutlich schlechteres Ergebnis bei der rezidivfreien Überlebenszeit in einem Beobachtungsraum von 5 Jahren im Vergleich zur vorliegenden Arbeit nachweisen. Die rezidivfreie Überlebenszeit nach radikaler Operation war vergleichbar mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie.

4.5 Extrakolische Tumorerkrankungen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss extrakolischer Tumorerkrankungen auf das Gesamtüberleben und die rezidivfreie Überlebenszeit vorgestellt und diskutiert. Aufgrund fehlender Daten in Bezug weiterer Komorbiditäten bei einem großen Anteil von Patienten konnten diese nicht in die Auswertungen aufgenommen werden.

4.5.1 Gesamtüberleben, rezidivfreie Überlebenszeit und extrakolische Tumorerkrankungen

Beim Gesamtüberleben ergaben sich jeweils in der Gruppe der Patienten mit und ohne extrakolischen Tumorerkrankungen keine signifikanten Unterschiede.

Die rezidivfreie Überlebenszeit war, analog zum Gesamtüberleben, nicht signifikant beeinflusst vom Vorhandensein oder Fehlen einer extrakolischen Tumorerkrankung.

You Y.N. et al (2007) untersuchten in ihrer Studie den Einfluss verschiedener Komorbiditäten unter Einschluss zusätzlicher Tumorerkrankungen auf das Gesamtüberleben.

Es zeigte sich, im Gegensatz zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit, ein hochsignifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Patienten mit zwei und mehreren zusätzlichen Erkrankungen. Es wurden allerdings in dieser Studie neben sämtlichen Tumorerkrankungen, Erkrankungen aus dem internistischen Fachgebiet aufgenommen.

4.6 Ergebniszusammenfassung

In der folgenden Tabelle 46 werden die relevanten Ergebnisse zu den Zielvariablen Lokalrezidiv, Fernrezidiv, Gesamtüberleben, rezidivfreie Überlebenszeit und rezidivfreie Zeit der vorliegenden Arbeit und der in der Diskussion aufgeführten Arbeiten zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 46 Vergleich von lokoregionären- und Fernrezidiven, Gesamtüberleben und der rezidivfreien Überlebenszeit der vorliegenden Studie mit anderen Arbeiten
(LE = Lokale Exzision, RR = Radikale Resektion)

Autor	Therapie	Studiendauer [Jahre]	Lokalrezidivrate [%]	Fernrezidivrate [%]	Gesamtüberleben [%]	Rezidivfreie Überlebenszeit [%]
Bhangu (2013)	RR LE	5	Keine Daten	Keine Daten	80,6 71,8	Keine Daten
Peng (2010)	RR LE	10	1,6 11,0	Keine Daten	92,7 85,4	91,0 85,5
Nash (2009)	RR LE	5	2,7 13,2	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten
You (2007)	RR LE	5	6,9 12,5	2,6 3,6	81,7 77,4	Keine Daten
Bentrem (2005)	RR LE	5	3 15	3 12	93 89	Keine Daten
Endreseth (2005)	RR LE	5	6 12	7 0	80 70	77 64
Tumorzentrum Regensburg	RR LE	5 / 10	1,7 / 2,4 7,3 / 7,3	4,8 / 5,4 3,2 / 3,2	80,0 / 57,7 82,1 / 63,0	78,2 / 57,3 75,3 / 60,3

4.7 Limitationen der vorliegenden Studie

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie unter Verwendung von Patientendaten des Tumorzentrums Regensburg. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden stationär in Kliniken und Krankenhäusern aller Versorgungsstufen, ambulant in medizinischen Versorgungszentren und Praxen im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg behandelt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stellen den aktuellen Versorgungsstand von T1-Rektumkarzinomen der Regionen Oberpfalz und Niederbayern dar, da die Neuerkrankungen populationsbezogen und sektorübergreifend erfasst werden.

Es wurden alle an das Tumorzentrum Regensburg gemeldeten Patienten mit der Diagnose eines T1-Rektumkarzinoms von 1998 bis 2008 ausgewertet. Dies ermöglichte die hohe Anzahl von Einschlusspatienten (369 Patienten). Neben der Diagnose eines Rektumkarzinoms standen zusätzliche Daten über sämtliche begleitende Tumorerkrankungen extrakolisch und im kolorektalen Bereich im Tumorzentrum Regensburg für die Abschätzung des Einflusses auf den Krankheitsverlauf und die Therapie zur Verfügung.

Wesentliche Nachteile der vorliegenden retrospektiven Studie im Vergleich zu prospektiv angelegten randomisierten Studien sind mögliche Verzerrungen bei der Auswahl der Patienten zu einer lokalen Exzision oder radikalen Operation als Therapie in kurativer Intention. Die beim Vergleich der kumulativen Rezidivhäufigkeit, Gesamtüberleben, rezidivfreie Überlebenszeit und rezidivfreien Zeit herangezogenen Arbeiten von Bentrem D.J. et al (2005), Peng J. et al (2010), Banghu A. et al (2013) waren retrospektive Auswertungen. Bei Nash G.M. et al (2009) und Endreseth B.H. et al (2005) handelt es sich um prospektive nicht randomisierte Studien. Möglichen Selektionen in unseren Studien wurde versucht, mit multivariaten Analysen zu begegnen, bei denen für Alter und andere Risikofaktoren adjustiert wurde.

Eine weitere wesentliche Einschränkung der Studie war eine unvollständige Datenlage bei einzelnen Patienten. Bei vollständigem Fehlen klinischer Angaben und Informationen zur Therapie erfolgte ein Ausschluss des Patienten. Bei einem Großteil der Patienten fehlten relevante Angaben zu Tumoreigenschaften wie Submukosainvasionstiefe, Lymph- und Venengefäßinvasion. Dadurch konnte keine Einteilung der Tumore in eine Hoch- oder Niedrigrisikokonstellation erfolgen.

5. Zusammenfassung

Beim Rektumkarzinom im Stadium I T1 ohne Vorliegen von Fern- und Lymphknotenmetastasen (T1N0M0) bei Erstdiagnose kommen lokale Exzisionsverfahren und die radikale Operation als Therapien der Wahl in Frage. In bisherigen Vergleichsstudien ergeben sich für die radikale Operation gegenüber der lokalen Exzision deutlich günstigere Rezidivraten bzw. rezidivfreie Überlebenszeiten und geringfügig bessere Fünfjahresüberlebensraten. Wir verglichen Patienten mit lokaler Exzision und radikaler Operation beim Rektumkarzinom im Stadium I T1 in Bezug auf Gesamtüberleben und Rezidivraten aus den Registerdaten des Tumorzentrums Regensburg. Die Primärdaten wurden zwischen 1998 und 2008 registriert.

Unter insgesamt 369 Patienten mit einem T1-Rektumkarzinom wurde bei 258 (69,9%) Patienten eine radikale operative Therapie und eine lokale Exzision bei 111 (30,1%) Fällen durchgeführt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer radikalen Resektion und einer lokaler Exzision in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit und rezidivfreies Überleben. In der multivariaten Cox-Regression konnte kein signifikanter Einfluss der operativen Therapie (lokale Exzision vs. radikale Operation) auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nachgewiesen werden.

Im Rahmen unserer Studie konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit der Diagnose eines Rektumkarzinoms im Stadium I T1 ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen bei Anwendung lokaler Exzisionsverfahren keine signifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens und der rezidivfreien Überlebenszeit im Vergleich zu radikalen Operationsverfahren zu erwarten ist.

6. Ausblick

Das Tumorzentrum Regensburg liefert bevölkerungsbezogene Registerdaten, die die Behandlungsrealität und die Langzeitergebnisse beim Rektum-Frühhkarzinom wiedergeben können.

Ein Inzidenz- oder Behandlungs-Bias einzelner spezialisierter Kliniken ist eliminiert.

Die Lokalrezidivrate war bei lokalen Exzisionen gegenüber radikalen Resektionen signifikant erhöht.

Interessanterweise ergeben sich im Gegensatz dazu, trotz unterschiedlicher Behandlungsformen, keine signifikanten Unterschiede in den onkologisch bedeutenden Eckpunkten wie Gesamtüberleben und der rezidivfreien Zeit.

Mittlerweile werden die T1-Rektumkarzinome nach der Kikuchi-Klassifikation (Submukosainvasion sm1 / sm2 / sm3) eingeteilt. Dies erlaubt eine präzisere Risikostratifizierung hinsichtlich der regionären Lymphknotenmetastasierung.

pT1-Rektumkarzinome bedürfen neben der UICC-Klassifikation einer zusätzlichen pathologischen Klassifizierung entsprechend der Submukosainfiltrationtiefe, um eine „Low-risk“ und „High-risk“ Differenzierung vornehmen zu können.

7. Literaturverzeichnis

Bader F.G., Roblick U.J. (2008): "Radical surgery for early colorectal cancer - anachronism or oncologic necessity? Int J Colorectal Dis 2008,23(4): S. 401-407

Balch G.C., Meo A.D. et al (2006): "Modern management of rectal cancer: A 2006 update." World J Gastroenterol 2006 12(20): S. 3186-3195

Bentrem D.J., Okabe S. et al (2005): "T1 Adenocarcinoma of the Rectum." Ann Surg 2005; 242: S. 472-473

Bhangu A., Brown G. et al (2013): "Survival Outcome of Local Excision versus Radical Resection of Colon and Rectal Carcinoma." Ann Surg 2013, 258: S. 563 - 571.

Blumberg D., Paty P.B. et al (1999): "All Patients with Small Intramural Rectal Cancers are at Risk for Lymph Node Metastasis." Dis Colon Rectum 1999; 42 (7): S. 881 - 885

Bujanda L., Cosme A. et al. (2010): "Malignant colorectal Polyps." W J G 2010 16(25): 3103-3111

Bujanda L. (2011): "Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach." World J Gastroenterol 2011, 17(13): S. 1674 - 1684

Carrara A., Mangiola D. et al (2012): "Analysis for Lymph Nodal Involvement in Early Stages of Rectal Cancer: When Can Local Excision Be Considered an Appropriate Treatment? Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature." Int J Surg Oncol, 2012: S. 1-8

Chok K.S., Law W.L. et al (2007): "Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer." World J Surg. 2007 31(7): 1485 - 90

Compton C.C., Fielding L.P. et al (1999): "Prognostic Factors in Colorectal Cancers." Arch Pathol Lab Med 1999 124: 979-994

Dimitrios C., Cho H.M. et al (2009): "Transanal Endoscopic Mikrosurgery Versus Conventional Transanal Excision for Patients with Early Rectal Cancer". *Ann Surg* 2009, 249: S. 776-782

Deinlein P., Reulbach U. et al (2003): "Risikofaktoren der lymphogenen Metastasierung von kolorektalen pT1-Karzinomen." *Pathologe* 2003; 5: S. 387 - 393

Doornebusch P., Tollenaar R. et al (2009): "Is the increasing role of Transanal Endoscopic Microsurgery in curation for T1 rectal cancer justified? A systematic review. *Acta Oncologica*, 2009, 48: 343-353

Dr. Mayer M., Prof. Dr. Iro H. et al (2010): Jahresbericht 2010 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayerns: 1-109

Endreseth B.H., Myrvold H.E. et al (2005): "Transanal Excision vs. Major Surgery for T1 Rectal Cancer". *Dis Colon Rectum* 2005, 48: S. 1380 - 1388

Engel J., Kerr J. et al (2003): "Quality of Life in Rectal Cancer Patients." *Ann Surg* 2003 238: S. 203 – 213

Fang W.L., Chang S.C. et al (2005): "Metastatic Potential in T1 and T2 Colorectal Cancer." *Hepatogastroenterology* 2005 52 (66): S. 1688-1691

Geiersbach K.B., Samowitz W.S. et al (2011): "Microsatellite Instability and Colorectal Cancer." *Arch Pathol Lab Med* 2011 135: 1269-1277

Hagggar F.A., Boushey R.P. et al (2009): "Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors". *Clin Colon Rectal Surg* 22 4: 191-197

Hassan C., Zullo A. et al (2005): "Histologic Risk Factors and Clinical Outcome in Colorectal Malignant Polyp: A Pooled-Data Analysis." *Dis Colon Rectum* 2005, 48: S. 1588 - 1596

Hemminki K., Jiang Y. et al (2001): "Second primary cancers after anogenital, skin, oral, esophageal and rectal cancers: Etiological links?" *Int. J. Cancer* 2001 (93): 294 - 298

Hermanek P. (1978): "A pathologist's point of view on endoscopically removed polyps of colon and rectum." *Acta Hepatogastroenterol* 1978; 25: S. 169 - 170

Holinski-Feder E., Morak M. et al (2010): "Hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, konventionelle Adenome: Molekulare Pathways und deren klinische Relevanz." *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2010 8 (2): 18-25

Hölzel D., Schubert Fritschle G. et al: Jahresbericht 1998 des klinisch- epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Schwerpunkt Kolorektale Karzinome. S. 1 - 82

Huh J.W., Kim H.R. et al (2010): "Lymphovascular or Perineural Invasion May predict Lymph Node Metastasis in Patients with T1 and T2 Colorectal Cancer." *J Gastroenterol Surg* 2010 14: 1074 - 1080

Institute, N.C. (2010), SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2007, National Cancer Institute. 2010.

Jass J.A., Atkins W.S., et al (1986): "The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases." *Histopathol* 1986; 10: S. 437-459

Jemal A., Bray F. et al (2011): „Global Cancer Statistics“. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Vol. 61, 2, S. 69-90

Kikuchi R, Takano M et al (1995): "Management of early invasive colorectal cancer . Risk of recurrence and clinical guidelines." *Dis Colon Rectum*, 1995, 38 (12): S. 1286-1295

Kirchhoff P., Clavien P.A. et al (2010): "Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies." *Patient Safety in Surgery* 2010 4:5: S. 1-13

Kobayashi H., Mochizuki H. et al (2010): "Is Total Mesorectal Excision Always Necessary for T1-T2 Lower Rectal Cancer?" *Ann Surg Oncol* 2010; 17: S. 973 - 980

Kosinski L., Habr-Gama A. et al (2012): "Shifting Concepts in Rectal Cancer Management." *CA Cancer J Clin* 2012: S. 1-30

Kreis M.E., Tympner C. et al (2010): "Rektumkarzinome." Manual Gastrointestinale Tumore, München: 186-210

Leon M. P., Benatti P. et al (2004): "Aetiology of colorectal cancer and relevance of monogenetic inheritance." GUT 2004 53: 115-122

Leslie A., Carey F.A. et al (2002): "The colorectal adenoma-carcinoma sequence." Br J Surg. 2002 89: 845-860

Lindsetmo R.O., Joh Y.G. et al (2008): "Surgical treatment for rectal cancer: An international perspective on what the gastroenterologist needs to know." World J Gastroenterol 2008 14(21): S. 3281-3289

Nagahashi M., Ramachandran S. et al (2010): "Lymphangiogenesis: A new player in cancer progression." WJG 2010 16(32): 4003-4012

Nascimbeni R., Burgart L.J. et al (2002): "Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Carcinoma of the Colon and Rectum." Dis Colon Rectum 2002, 45: S. 200-206

Nash G.M., Weiser M. R. et al (2009): "Long Term Survival After Transanal Excision of T1 Rectal Cancer". Dis Colon Rectum, 2009, 52: S. 577 - 582.

Nastro P., Beral D. et al (2005): "Local Excision of Rectal Cancer: Review of Literature." Dig Surg 2005 22: 6 - 15

Netzer P., Forster C. et al (1998): "Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps." Gut 1998; 43: S. 669 - 674

Okabe S., Shira J. et al (2004): "Lymph Node Metastasis in T1 Adenocarcinoma of the Colon and Rectum." J. Gastrointest Surg 2004, 41 (8): S. 703-710

Peng J, Chen W. et al (2010): "Oncological outcome of T1 rectal cancer undergoing standard resection and local excision." Colorectal Disease, 2010, 13: S. e14 - e19

Pox C., Aretz S. et al (2013): "S3 – Leitlinie Kolorektales Karzinom." Z. Gastroenterol 2013, Version 1,0: S. 1-241

Robert Koch Institut, Deutschland, (2010). Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends. Abschnitt 3.4, Darm, S. 37-44

Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (2009): "TNM-Classification of Malignant Tumours (UICC International Union Against Cancer)." John Wiley & Sons, 7. Auflage, 2009: S. 95-99

Slattery M.L., Curtin K. et al. (2009): "A comparison of colon and rectal somatic DNA alterations." *Dis Colon Rectum* 2009 52(7): 1304-1311

Sundislaeter E., Dicko A. et al (2007): "Lymphangiogenesis in colorectal cancer – Prognostic and therapeutic aspects." *Int. J. Cancer* 2007 121: 1401 – 1409

Tateishi Y., Nakanishi Y. et al (2010): "Pathological prognostic factors predicting lymph-node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma." *Mod Pathol.* 2010 23(8): 1068 - 1072

Tumorzentrum Regensburg e.V. 2011, Josef-Engert-Str. 9, 93053 Regensburg, Jahresbericht 2011: S. 1 – 157

Tytherleigh M.G., Warren B.F. et al (2008): "Management of early rectal cancer." *BJS* 2008 (95): S: 409 - 423

Wang H., Wei X.Z. et al (2010): „Patterns of lymph node metastasis are different in colon and rectal carcinomas.“ *WJG* 2010 16(32): 5375-5379

Wei E.K., Giovannucciet E. al, (2004): "Comparison of Risk Factors for Colon and Rectal Cancer". *Int J Cancer* 2004 108(3): 433-442

Yamamoto S., Watanabe M. et al (2004): "The Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Carcinoma." *Hepatogastroenterology* 2004; 51: S. 998-1000

You Y. N., Baxter N.N. et al (2007): "Is the Increasing Rate of Local Excision for Stage I Rectal Cancer in the United States Justified?" *Ann Surg* 2007; 245: S. 726 - 733

Zeng L., Meng R.G. et al (2012): "Perioperative carcinoembryonic antibody is predictive in pathologically T1 colorectal cancer after radical surgery." *World J Gastroenterol* 2013, 19 (3): S. 389 - 393

8 Anhang

8.1 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorgelegte Dissertation wurde durch Herrn Prof. Dr. med. Alois Fürst angeregt.

8.3 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Alois Fürst dafür bedanken, dass er die Rolle des Doktorvaters und 1. Gutachters übernommen hat.

Ferner gilt mein Dank Frau PD Dr. med. Monika Klinkhammer-Schalke und Herrn Dr. med. Michael Gerken des Tumorzentrums Regensburg für die Bereitstellung der Patientendaten, die Nutzung der EDV-Anlage zur statistischen Auswertung, die Hilfe, Unterstützung und geduldigen Beantwortung meiner Fragen.